

042605

517, 582

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 décembre 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale

WO 03/106507 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C08B 37/16, A61K 31/724, C08J 3/24, C08G 18/64

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/01741

(22) Date de dépôt international : 11 juin 2003 (11.06.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/07205 12 juin 2002 (12.06.2002) FR

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) : COM-MISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE [FR/FR]; 31/33, rue de la Fédération, F-75752 PARIS 15ème (FR). CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3 rue Michel Ange, F-75794 PARIS CEDEX 16 (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*) : GADELLE, Andrée [FR/FR]; 23 le Hameau Fleuri, F-38330 MONT-BONNOT (FR).

(74) Mandataire : GUERRE, Fabien; c/o BREVATOME, 3, rue du Docteur Lancereaux, F-75008 PARIS (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

WO 03/106507 A1

(54) Title: PER (3,6-ANHYDRO) CYCLODEXTRIN DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USE THEREOF FOR SEPARATING IONS, IN PARTICULAR CHROMIUM AND MANGANESE ANIONS

(54) Titre : DERIVES DE PER (3,6-ANHYDRO) CYCLODEXTRINES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION POUR SEPARER DES IONS, NOTAMMENT DES ANIONS A BASE DE CHROME ET DE MANGANESE

(57) Abstract: The invention concerns per (3,6-anhydro) cyclodextrin derivatives comprising in C₂ at least one carbamate group, polymers thereof, their preparation and their use for separating anion contaminants, such as CrO₄²⁻, Cr₂O₇²⁻, MnO₄⁻ anions.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines comportant en C₂ au moins un groupe carbamate, des polymères de ceux-ci, leur préparation et leur utilisation pour la séparations d'anions contaminants, tels que les anions CrO₄²⁻, Cr₂O₇²⁻, MnO₄⁻.

DÉRIVÉS DE PER(3,6-ANHYDRO)CYCLODEXTRINES, LEUR
PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION POUR SÉPARER DES IONS,
NOTAMMENT DES ANIONS À BASE DE CHROME ET DE MANGANÈSE

5

DESCRIPTION

DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines et de polymères à base de per(3,6-anhydro)cyclodextrines, utilisables en particulier pour fixer et séparer des ions tels que des anions à base de chrome et de manganèse.

Cette invention peut trouver son application dans le domaine de la décontamination de l'environnement en ces ions polluants, ainsi que pour la décontamination humaine.

ETAT DE LA TECHNIQUE ANTERIEURE

Les cyclodextrines ou cyclomalto-oligosaccharides, sont des composés d'origine naturelle formés par l'enchaînement cyclique d'unités glucose liés en α -(1,4). Des dérivés de celles-ci peuvent être constitués par des unités maltose liés en α -(1,4).

De nombreux travaux ont montré que ces composés pouvaient former des complexes d'inclusion avec des molécules hydrophobes permettant ainsi leur solubilisation dans des milieux aqueux. De nombreuses applications ont été proposées pour tirer profit de ce phénomène, en particulier dans le domaine pharmaceutique, comme il est décrit par D. Duchêne "Pharmaceutical application of cyclodextrins" dans

"Cyclodextrins and their industrial uses". D. Duchêne Ed., Editions de Santé, Paris, 1987, pages 213-257 [1].

Parmi les très nombreux dérivés modifiés de ces cyclodextrines, ceux pour lesquels la cavité est 5 retournée sur elle-même présentent des propriétés intéressantes même si leur capacité à inclure des molécules organiques est perdue ou très limitée. Cependant, cette capacité à inclure des molécules hydrophobes peut être récupérée si la chaîne 10 substituant l'hydroxyle en C₂ de la cyclodextrine est plus longue. Des composés de ce type sont les per(3,6-anhydro)cyclodextrines.

La synthèse de ces peranhydrocyclodextrines a été décrite dès 1991 dans le document [2] : Gadelle 15 A. et Defaye J., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., (1991), 30, pages 78-79 ; et le document [3] : Ashton P.R., Ellwood P., Staton I. and Stoddart J.F., Angew. Chem. Int. ed. Engl., (1991) 30, pages 80-81, et il a été montré que ces dérivés présentent des solubilités 20 intéressantes aussi bien dans l'eau que dans les solvants organiques. Quelques études ultérieures (document [4] : Yamamura H. and Fujita K. Chem. Pharm. Bull., (1991) 39, pages 2505-2508; document [5] : Yamamura H., Ezuka T., Kawase Y., Kawai M., Butsugan Y. 25 and Fujita K., J. Chem. Soc., Chem. Com., (1993), pages 636-637 ; et document [6] : Yamamura H. Nagaoka H., Kawai M. and Butsugan Y., Tetrahedron Lett. (1995) 36, pages 1093-1094) ont de plus montré que ces dérivés peranhydro pouvaient complexer des ions alcalins avec 30 une sélectivité non négligeable.

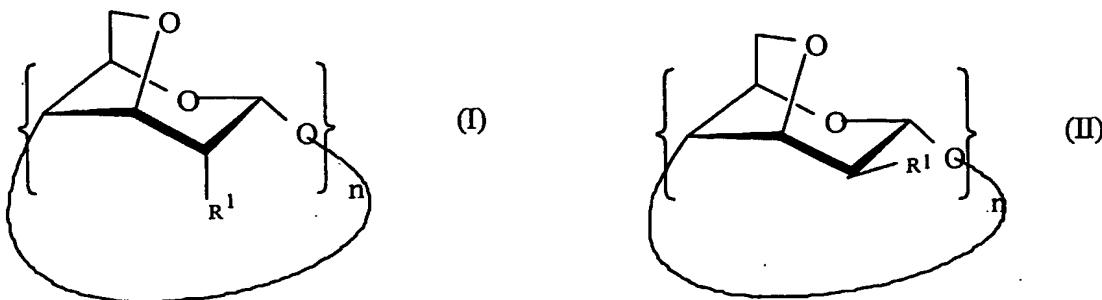
Les documents FR-A 2 744 124 [7], le document FR-A 2 764 525 [8] et le document FR-A 2 807 044 [9] mentionnent d'autres dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines substituées en position 2, utilisés pour la séparation de différents ions, notamment le potassium et le césium dans le cas du document [7] grâce à la présence du substituant acétyle, ou le plomb dans le cas du document [8] grâce à la présence d'un substituant méthoxy ou des ions polluants tels que l'ion cobalt, uranyle et les ions de lanthanides dans le cas du document [9] grâce à la présence d'un substituant -O-CH₂-CO₂H.

Cependant, les dérivés décrits dans ces documents ne permettent pas d'assurer une séparation satisfaisante par complexation des anions à base de chrome et de manganèse, qui peuvent polluer l'environnement.

EXPOSÉ DE L'INVENTION

La présente invention a précisément pour objet de nouveaux dérivés et nouveaux polymères de peranhydrocyclodextrines dans lesquels le substituant en position 2 a été choisi de telle sorte à conférer à ces composés des propriétés de complexation des anions à base de chrome ou de manganèse, tels que l'anion chromate, bichromate et permanganate.

Selon l'invention, le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répond à l'une des formules (I) ou (II) suivantes :



dans lesquelles :

- l'un au moins des R¹ représente un groupe -OCONHR² et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : -OCONHR², -OH, -OR³, -SH, -SR³, -OCOR³, -NH₂, -NHR³, -NR³R⁴, -CONH₂, -CONHR³, -CONR³R⁴, -CN, -COOR³, -OCH₂CO₂H, -COOH et -R³, dans lesquelles le ou les R², identiques ou différents, représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, R³ et R⁴, identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogènes pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et/ou
- l'un au moins des R¹ représente un groupe -OCONH(CR⁵R⁶)_mNHCOOR⁷, les autres R¹ répondant à la même définition que celle donnée ci-dessus, R⁵ et R⁶, identiques ou différents, représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, et R⁷ représente une unité glucosidique ou maltosidique de la peranhydrocyclodextrine et m est un entier allant de 1 à 20 ;

- n est égal à 6, 7 ou 8.

Dans le dérivé de cyclodextrine de formule (I) ou (II), les groupes hydrocarbonés aliphatiques ou aromatiques, susceptibles d'être utilisés pour R³ et R⁴ peuvent être de divers types. Ils sont constitués par une chaîne hydrocarbonée dans laquelle certains atomes de carbone peuvent être remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, S et N, et ils peuvent comporter une ou plusieurs insaturations éthyléniques ou acétyléniques. Par ailleurs, le groupe hydrocarboné peut être substitué par des atomes d'halogène. Lorsque R³ et R⁴ sont des groupes hydrocarbonés aliphatiques, ils peuvent, en particulier, représenter un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone, tel qu'un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, i-propyle. Lorsque R³ et R⁴ sont des groupes hydrocarbonés aromatiques, ils peuvent en particulier représenter le groupe phényle ou le groupe tosyle, éventuellement substitués, par exemple, par des groupes alkyle de 1 à 20 atomes de carbone.

Dans le dérivé de peranhydrocyclodextrine de formule (I) ou (II), lorsque l'un au moins des R¹ représente le groupe -OCONHR², le ou les R², identiques ou différents, (les R² lorsque plusieurs R¹ représentent OCONHR²) représentent une chaîne aliphatique saturé ou insaturé, c'est-à-dire une chaîne alicyclique pouvant comporter éventuellement des insaturations. En particulier, le ou les R² peuvent représenter un groupe alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 10 atomes de carbones, tel qu'un groupe méthyle, éthyle, hexyle.

Dans le dérivé de peranhydrocyclodextrine de formule (I) ou (II), lorsque l'un au moins des R¹ représente le groupe -OCONH(CR⁵R⁶)_mNHCOOR⁷, les R⁵ et R⁶, identiques ou différents, représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, c'est-à-dire une chaîne alicyclique pouvant comporter éventuellement des insaturations. En particulier, les R⁵ et R⁶ peuvent représenter un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 10 atomes de carbone, tel qu'un groupe méthyle, éthyle. Conformément à l'invention, le groupe -OCONH(CR⁵R⁶)_mNHCOOR⁷ fait la jonction entre deux unités glucosidiques (si la cyclodextrine répond à la formule (I)) ou maltosidique (si la cyclodextrine répond à la formule (II)) d'une même peranhydrocyclodextrine, le R⁷ correspondant ainsi à une unité glucosidique ou maltosidique d'une même peranhydrocyclodextrine selon l'invention.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le dérivé de per(3,6-anhydrocyclodextrine) est un dérivé d' α -cyclodextrine, c'est-à-dire que dans les formules (I) et (II) données ci-dessus, n est égal à 6.

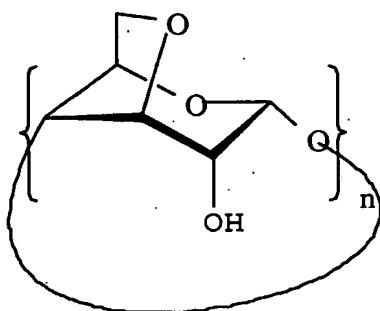
De préférence encore, le dérivé utilisé répond à la formule (I) ou (II), dans laquelle tous les R¹ représentent le groupe -OCONHR² avec R² ayant la signification donnée ci-dessus, et n est égal à 6. En particulier, tous les R² peuvent représenter un radical éthyle ou hexyle.

Généralement, les dérivés de cyclodextrine de l'invention peuvent être préparés de la façon suivante.

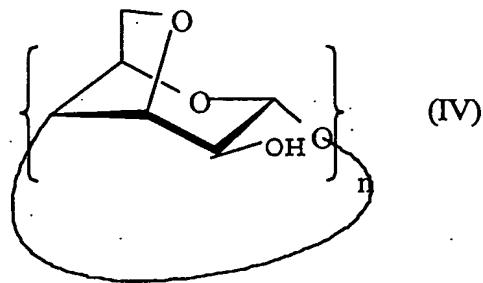
Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle au moins l'un des R¹ représente le groupe -O-CO-NHR² et/ou -OCONH(CR⁵R⁶)_mNHCOOR⁷, les éventuels autres R¹ représentant un groupe tel que ceux proposés ci-dessus et n étant égal à 6, 7 ou 8 et m est un entier allant de 1 à 20, celui-ci peut être préparé par un procédé comprenant successivement :

- une étape consistant à faire réagir une per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules (III) ou (IV) suivantes:

15



(III)



(IV)

20

dans lesquelles n est égal à 6, 7 ou 8, avec un isocyanate de formule OCN-R² et/ou un diisocyanate OCN(CR⁵R⁶)_mNCO en quantité telle que l'un au moins des groupes OH soit transformé en groupe -OCONHR² et/ou en groupe -OCONH(CR⁵R⁶)_mNHCOOR⁷; et

- une étape consistant, lorsque tous les OH n'ont pas été transformés en groupe $-OCONHR^2$ et/ou $-OCONH(CR^5R^6)_mNHCOOR^7$, à faire réagir éventuellement les -OH restants avec un ou plusieurs réactifs pour les transformer en les groupes R¹ voulus différents de $-OCONHR^2$ ou $-OCONH(CR^5R^6)_mNHCOOR^7$.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle les autres R¹ représentent -OR³ avec R³ ayant la signification donnée ci-dessus, on procède en faisant réagir la cyclodextrine partiellement modifiée, obtenue après la première étape susmentionnée, avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le ou les groupes -OH en groupes OM avec M représentant un métal alcalin puis on fait réagir le dérivé obtenu avec un halogénure de formule R³X dans laquelle R³ a la signification donnée ci-dessus et X est un bon groupe partant tel qu'un atome d'halogène.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle les autres R¹ représentent -OCOR³, on procède, dans un premier temps, comme précédemment, (c'est-à-dire que l'on fait réagir la peranydrocyclodextrine partiellellement modifiée avec un hydrure de métal alcalin) puis on fait réagir ensuite le dérivé obtenu avec un halogénure ou un anhydride d'acide de formule R³COX ou (R³CO)₂O dans lesquelles R³ a la signification donnée ci-dessus et X représente un groupe partant.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle les autres R¹ représentent -O-CH₂-CO₂H, on procède, dans un premier temps, comme précédemment, puis on fait 5 réagir ensuite le dérivé obtenu avec un halogénure de formule X-CH₂-CO₂R₈, pour obtenir un groupe -O-CH₂-CO₂R₈, dans laquelle X représente un atome d'halogène et R₈ représente H, Si(CH₃)₃ ou un métal alcalin. Ensuite on traite éventuellement (lorsque R⁸ est différent de H) 10 le dérivé de peranhydrocyclodextrine obtenu avec un alcool, un milieu légèrement acide ou de l'eau pour transformer les groupes -O-CH₂-CO₂R₈ en groupe -O-CH₂-CO₂H.

Lorsque l'on veut préparer un dérivé de 15 cyclodextrine dans lequel le(s) autre(s) R¹ représentent un groupe de formule -SH, -SR³, -NH₂, -NHR³, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -CONHR³, -CONH₂, -CN, -COOR³, -COOH, ou -R³, avec R³ et R⁴ ayant les significations données ci-dessus, et n est égal à 6, 7 ou 8, on peut 20 effectuer les étapes suivantes en partant d'une peranhydrocyclodextrine partiellement modifiée, c'est-à-dire dans laquelle l'un au moins des R¹ représente -OCONHR² et/ou -OCONH(CR⁵R⁶)_mNHCOOR⁷ et les autres R¹ représentent -OH, et en effectuant les étapes 25 suivantes :

1) faire réagir cette peranhydrocyclodextrine avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s) groupe(s) -OH en groupe(s) -OM avec M représentant un métal alcalin ;

2) faire réagir la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un chlorure de formule ClSO_2R^3 avec R^3 ayant la signification donnée ci-dessus, pour obtenir le dérivé de formule (I) ou 5 (II) dans laquelle l'un au moins des R^1 est un groupe de formule $-\text{OSO}_2\text{R}^3$; et

3) faire réagir le dérivé obtenu dans la deuxième étape avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer $-\text{OSO}_2\text{R}^3$ par le groupe R^1 voulu.

10 Dans ce procédé on transforme tout d'abord la per(3,6-anhydro)cyclodextrine partiellement modifiée en alcoolate par action d'hydrure de métal alcalin, puis on convertit cet alcoolate en dérivé comportant un groupe partant de formule $-\text{OSO}_2\text{R}^3$, que l'on fait réagir 15 ensuite en une ou plusieurs étapes avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer ce groupe partant par le groupe R^1 voulu.

Ainsi, dans le cas où R^1 doit représenter $-\text{NH}_2$, on peut faire réagir N_3M sur le composé défini en 20 2). Le composé ainsi obtenu appelé azide peut subir une hydrogénéation catalytique ou être traité en présence d'ammoniac NH_3 , afin d'obtenir le produit où R^1 doit représenter $-\text{NH}_2$.

Le produit où R^1 doit représenter $-\text{NHR}^3$ ou 25 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ est obtenu en faisant réagir le composé défini en 2) sur le composé NH_2R^3 ou NHR^3R^4 .

Dans le cas où R^1 doit représenter $-\text{SH}$ ou $-\text{SR}^3$, on peut faire réagir le composé défini en 2) avec

un halogénure X^- , ce qui donne le composé avec ($R^1 = X$), que l'on fait ensuite réagir avec HS^- ou R^3S^- pour donner un composé où R^1 représentera SH ou SR³.

Lorsque R^1 doit représenter un groupe hydrocarboné -R³, on fait réagir avec R₂³LiCu pour donner un composé final où R³ représente alors un groupe hydrocarboné, tel que défini ci-dessus.

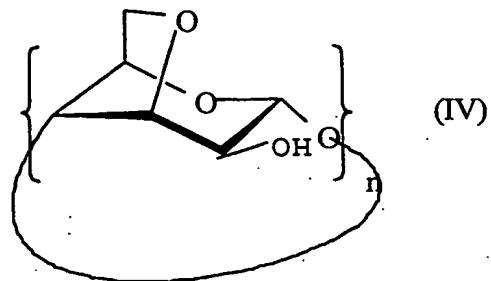
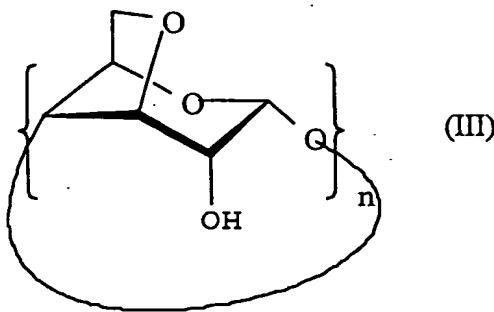
De même, le composé où R¹ représente un halogène résultant de la réaction du composé obtenu en 10 2) avec un halogénure X⁻, peut réagir avec CN⁻ pour donner un composé final où R¹ représentera -CN.

De même, le composé où R¹ représente -CN peut par hydrolyse ménagée donner un composé où R¹ représentera -CONH₂. Le composé où R¹ représente -CN 15 peut par hydrolyse complète donner un composé où R¹ représentera -COOH.

Le composé où R¹ représente -COOH peut par estérification avec un composé R³OH donner un composé où R¹ représentera -COOR³.

20 Le composé où R¹ représente -COOH peut réagir sur -NHR³R⁴ ou NH₂R³ en présence de DCC (dicyclohexylcarbodiimide) pour donner un composé où R¹ représentera -CONR³R⁴ ou -CONHR³.

25 La présente invention a également pour objet un polymère obtenu par réaction d'au moins deux per(3,6-anhydro)cyclodextrines de formules (III) ou (IV) suivantes :



et d'un diisocyanate de formule $\text{OCN-(CR}^5\text{R}^6\text{)}_m\text{-NCO}$, dans laquelle R^5 et R^6 , identiques ou différents représentent 5 H ou un groupe aliphatique saturé ou insaturé, les OH n'ayant pas réagi lors de la réaction pouvant être transformés en des groupes, identiques ou différents, représentant des groupes choisis parmi : - OCONHR^2 , - OR^3 , - SH , - SR^3 , - OCOR^3 , - NH_2 , - NHR^3 , - NR^3R^4 , - CONH_2 , 10 - CONHR^3 , - CONR^3R^4 , - CN , - COOR^3 , - OCH_2COOH , - COOH et - R^3 , dans lesquelles le ou les R^2 représentent un 15 groupe aliphatique, saturé ou insaturé, R^3 et R^4 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogène, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 20, 7 ou 8 et m est un entier allant de 1 à 20.

Dans ce polymère, au moins deux dérivés de 20 per(3,6-anhydro)cyclodextrine sont liées par au moins une liaison carbamate du type - $\text{O-CO-NH(CR}^5\text{R}^6\text{)}_m\text{NH-CO-O-}$,

cette liaison se formant par réaction de deux -OH en position 2 d'une entité glucosidique ou maltosidique de deux per(3,6-anhydro)cyclodextrines. Ce polymère peut également comporter des liaisons -O-CO-NH(CR⁵R⁶)_mNH-CO-
5 O- formées par réaction du diisocyanate cité ci-dessus avec deux -OH de deux unités glucosidiques de la même peranhydrocyclodextrine. Enfin, ce polymère peut comprendre également des liaisons-O-CO-NH(CR⁵R⁶)_mN=C=O, une extrémité ayant réagi avec un -OH d'une unité
10 cyclodextrine, l'autre extrémité n'ayant pas réagi.

Dans ce polymère, les R⁵ et R⁶, identiques ou différents, peuvent représenter des hydrogène ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé.

En particulier, les R⁵ et R⁶ peuvent représenter un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 10 atomes de carbone, tel qu'un groupe méthyle, éthyle.

Dans ce polymère, les groupes hydrocarbonés aliphatiques ou aromatiques, susceptibles d'être utilisés pour R³ et R⁴ peuvent être de divers types. Ils sont constitués par une chaîne hydrocarbonée dans laquelle certains atomes de carbone peuvent être remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, S et N, et ils peuvent comporter une ou plusieurs insaturations, par exemple, éthyléniques ou acétyléniques. Par ailleurs, le groupe hydrocarboné peut être substitué par des atomes d'halogène. Lorsque R³ et R⁴ sont des groupes hydrocarbonés aliphatiques, ils peuvent, en particulier, représenter un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone. Lorsque R³ et R⁴ sont des groupes hydrocarbonés

aromatiques, ils peuvent, en particulier, représenter le groupe phényle ou le groupe tosyle, éventuellement substitués, par exemple, par des groupes alkyle de 1 à 20 atomes de carbone.

5 Dans ce polymère, lorsque l'un au moins des R¹ représente le groupe -OCONHR², le ou les R² représente une chaîne aliphatique saturée ou insaturée. En particulier R² peut représenter un groupe alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 10 atomes de 10 carbones, tel qu'un groupe méthyle, éthyle, hexyle.

Au même titre que pour les composés de formule (I) et (II), les unités de cyclodextrines enchaînées dans le polymère décrit ci-dessus comprennent au moins, en partie, au niveau des 15 positions 2 des cycles anhydroglucose (si le polymère est obtenu à partir des cyclodextrines de formule (III)) ou anhydromaltose (si le polymère est obtenu à partir des cyclodextrines de formule (IV)), des liaisons de type carbamate.

20 De préférence, l'indice n, dans ce polymère est égal à 6 et R⁵ et R⁶ représentent tous les deux H et m est égal à 6.

De préférence encore, dans ce polymère, tous les -OH réagissent avec le diisocyanate mentionné 25 ci-dessus pour donner une liaison carbamate.

La demanderesse a découvert de façon surprenante que, grâce à la présence en position 2 de groupes comprenant au moins une fonction carbamate

30 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{O}-\text{C}-\text{NH}- \end{array}$, les dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrine décrits précédemment ainsi que

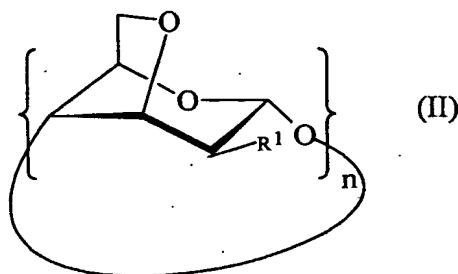
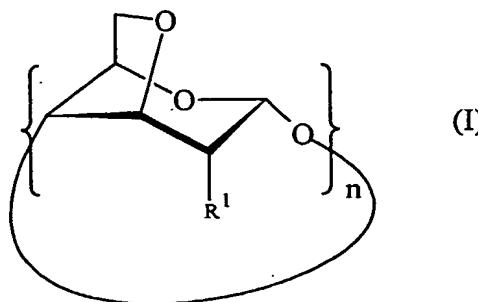
les polymères de per(3,6-anhydro)cyclodextrine peuvent être utilisés en particulier pour la fixation ou la séparation d'ions, plus particulièrement d'anions à base de chrome et/ou manganèse, tels que CrO_4^{2-} , $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ et MnO_4^- .

Aussi, l'invention a également pour objet un procédé de fixation et de séparation d'ions comprenant les étapes consistant à :

- mettre en contact un milieu contenant
10 lesdits ions avec :

1) un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules (I) ou (II) suivantes :

15



dans lesquelles :

- l'un au moins des R^1 représente un groupe $-\text{OCONHR}^2$ et les autres R^1 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : $-\text{OCONHR}^2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COOH}$ et $-\text{R}^3$, dans lesquelles le ou

les R², identiques ou différents, représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, R³ et R⁴, identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogènes pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et/ou

- l'un au moins des R¹ représente un groupe OCONH(CR⁵R⁶)_mNHCOOR⁷, les autres R¹ répondant à la même définition que celle donnée ci-dessus, R⁵ et R⁶, identiques ou différents, représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, et R⁷ représente une unité glucosidique ou maltosidique de la peranhydrocyclodextrine et m est un entier allant de 1 à 20 ;

- n est égal à 6, 7 ou 8 ;
et/ou

2) un polymère obtenu par réaction d'au moins deux per(3,6-anhydro)cyclodextrines de formule (III) ou (IV), tel que mentionné ci-dessus et d'un diisocyanate de formule OCN-(CR⁵R⁶)_m-NCO, pour lequel R⁵ et R⁶, identiques ou différents représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, les OH n'ayant pas réagi lors de la réaction pouvant être transformés en des groupes, identiques ou différents, représentant des groupes choisis parmi : -OCONHR², -OR³, -SH, -SR³, -OCOR³, -NH₂, -NHR³, -NR³R⁴, -CONH₂, -CONHR³, -CONR³R⁴, -CN, -COOR³, -OCH₂CO₂H, -COOH et -R³, dans lesquelles le ou les R² représente un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, R³ et R⁴ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné,

aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8 et m est un entier allant de 1 à 20, pour fixer lesdits ions sous forme de complexe avec le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine ou le polymère, et

- séparer lesdits ions ainsi complexés dudit milieu.

Les ions susceptibles d'être fixés ou séparés par le procédé de l'invention peuvent être de divers types, comme les ions de métaux polluants.

Toutefois, le procédé de l'invention s'applique en particulier à la fixation des anions à base de chrome, en particulier les anions contenant du chrome de valence VI tels que les ions chromate ou bichromate, et les anions à base de manganèse tels que les anions permanganate sous forme de complexe avec le dérivé ou les polymères de per(3,6-anhydro)cyclodextrine mentionnés ci-dessus.

En effet, des études toxicologiques ont permis de mettre en évidence que les sels de chrome de valence VI, tels que les ions chromate CrO_4^{2-} , les ions bichromate $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ présentent une toxicité très élevée vis-à-vis de l'homme et des animaux.

Ainsi, l'acide chromique H_2CrO_4 et ses sels, solubles notamment dans le suc gastrique, peuvent provoquer des dermatoses et des ulcérations chez les individus qui les manipulent.

Le dichromate de potassium peut se révéler mortel à des doses de 0,25 à 0,30 g et peut engendrer des troubles gastriques et des entérites.

Les ions chromate ou bichromate se révèlent 5 être également des poisons méthémoglobinisants.

Selon l'invention, on a trouvé que les dérivés de cyclodextrine et les polymères de per(3,6-anhydro)cyclodextrine, ladite cyclodextrine répondant aux formules (I) et (II) données ci-dessus, présentent 10 une spécificité élevée pour les anions à base de chrome ou de manganèse, du fait qu'ils présentent pour ces métaux une capacité de complexation avec des rendements très élevés.

En particulier, un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à la formule (I), efficace pour la mise en œuvre de ce procédé, est le dérivé pour lequel tous les R¹ représentent OCONHR², R² ayant la même définition que celle donnée précédemment et n est égal à 6. Plus précisément, R² peut 20 représenter un radical hexyle ou éthyle.

Un polymère conforme à la présente invention, pouvant être mis en œuvre efficacement dans le cadre du procédé de fixation, est un polymère, pour lequel n est égal à 6, R⁵ et R⁶ représentent tous les 25 deux H et m est égal à 6.

Grâce à ces composés, on peut séparer les anions à base de chrome et de manganèse du milieu environnant sous forme de complexe.

Aussi, l'invention a également pour objet 30 les complexes d'un ion choisi parmi CrO₄²⁻, Cr₂O₇²⁻, MnO₄⁻ avec un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine de

formule (I) ou (II) décrits ci-dessus et/ou avec un polymère tel que défini précédemment.

De préférence, le complexe d'un ion choisi parmi CrO_4^{2-} , $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$, MnO_4^- , lorsque le dérivé de peranhydrocyclodextrine répond à la formule (I), est tel que tous les R^1 représentent le groupe $-\text{O}-\text{CO}-\text{NHR}^2$ et n est égal à 6, R^2 ayant la même signification que celle donnée précédemment.

Pour mettre en œuvre le procédé de séparation d'ions de l'invention, on peut utiliser le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine de formule (I) ou (II) ou les polymères de per(3,6-anhydro)cyclodextrine et de diisocyanate décrits ci-dessus sous forme de solution aqueuse ou de solution organique.

Lorsque le milieu contenant les ions à séparer ou à fixer est une solution aqueuse, on peut dissoudre le dérivé de cyclodextrine dans un solvant organique immiscible avec la solution aqueuse pour former le complexe dans la solution organique et le séparer facilement de la solution aqueuse, par exemple par simple décantation suivi d'une séparation de la solution aqueuse et du solvant organique immiscible contenant les ions complexés.

On peut aussi utiliser le dérivé de cyclodextrine ou les polymères en solution aqueuse, notamment pour assurer la décontamination des êtres vivants ou encore en préparation dans des pansements (gels d'agarose).

En effet, ces composés sont biocompatibles et peuvent donc être administrés à l'homme et à

l'animal pour assurer la fixation du chrome et manganèse sous forme de complexe et éviter ainsi leur interaction avec les organes du corps humain ou animal.

Aussi, l'invention a également pour objet
5 une composition pharmaceutique pour la décontamination en chrome et en manganèse d'un être vivant, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules (I) et (II), définies ci-dessus et/ou un
10 polymère de per(3,6-anhydro)cyclodextrine et de diisocyanate tel que décrit ci-dessus.

De préférence, le dérivé utilisé dans cette composition est tel que tous les R¹ représentent le groupe -O-CO-NHR² et n est égal à 6, R² ayant la même
15 définition que celle donnée précédemment.

Cette composition peut être administrée par voie orale ou par injection. Administrée par voie orale, elle devra être conditionnée de manière adéquate
20 pour passer l'estomac sans être hydrolysée.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples, qui suivent, donnés à titre illustratif et
25 non limitatif, en référence aux dessins annexés.

BREVE DESCRIPTION DES FIGURES.

La figure 1 est une représentation schématique des facteurs de rétention Rf de différents anions, par la per(3,6-anhydro)cyclodextrine de
30 l'exemple 1.

La figure 2 est une représentation schématique des facteurs de rétention Rf de différents cations, par la per(3,6-anhydro)cyclodextrine de l'exemple 1.

5 EXPOSÉ DÉTAILLÉ DE MODES DE RÉALISATION PARTICULIERS

EXEMPLE 1 : Préparation du per 2-O-éthylcarbamate de per (3,6-anhydro)cyclomaltohexaose.

10 Ce composé répond à la formule (I) donnée ci-dessus dans laquelle tous les R¹ représentent -OCONHCH₂CH₃.

15 On pèse 1 g de per(3,6-anhydro)cyclomaltohexaose séché sous vide à la pompe à palettes pendant 2 heures, et on ajoute 50 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO) anhydre et 3 mL d'isocyanate d'éthyle à froid. La solution est portée à 100 °C pendant toute une nuit. Ensuite, la solution est refroidie et on ajoute 1,5 mL d'isocyanate d'éthyle et 20 on réchauffe à 100 °C.

Après une nuit, la solution est refroidie puis traitée avec 10 mL de méthanol et laissé sous agitation pendant 1 heure. La solution est ensuite amenée à sec, par passage à l'évaporateur rotatif suivi 25 de la pompe à palette. Le résidu obtenu est ensuite passé sur colonne de gel de silice (éluant méthanol/eau 1 :6).

Ce produit peut être utilisé tel quel pour la complexation de chrome ou de manganèse.

30

EXEMPLE 2 : Préparation du per 2-O-hexylcarbamate de per (3,6-anhydro)cyclomaltohexaose.

Ce composé répond à la formule (I) donnée ci-dessus dans laquelle tous les R¹ répondent -OCONH(CH₂)₅-CH₃ et n est égal à 6.

On pèse 444 mg de per(3,6-anhydro)cyclomaltohexaose après 3 heures de séchage à la pompe à palette, et on ajoute 25 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO) sous argon et 1,5 mL d'isocyanate d'hexyle. La solution est chauffée à 70°C sous agitation magnétique. Après une nuit de chauffage à 70°C, la solution refroidie est additionnée de 0,8 mL d'isocyanate d'hexyle et est maintenue à 10 °C pendant toute une nuit. Ensuite, la solution est refroidie et est additionnée de méthanol sous agitation. Après 1 heure d'agitation, on élimine les solvants et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice, méthanol/chloroforme : 1/6).

EXEMPLE 3 : Mise en évidence de la complexation d'anions par le composé de l'exemple 1, par chromatographie sur plaques échangeuses d'ions.

L'utilisation de plaques de chromatographie sur couches minces chargées en ions permet une évaluation rapide de la complexation de ces ions par les espèces à évaluer. Dans le cas présent, des plaques de type Polygram Ionex 25-SA-Na (Macherey-Nagel, réf.: 80613) chargées en divers contre-ions ont été évaluées.

Ainsi, on utilise des plaques de chromatographie sur lesquelles sont fixés, respectivement des ions acétyle COO⁻ (intitulé Ac sur

la figure 1), PO_4^{3-} , NO_3^- , $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$, Cl^- , SO_4^{2-} , HCO_3^- , BO_3^- , WO_4^{2-} , MnO_4^- , CrO_4^{2-} , AsO_4^{2-} , AlO_2^- .

Dans chaque essai, on introduit sur la plaque le composé de l'exemple 1, qui s'il complexe les ions, sera retenu sur la plaque. On développe ensuite les plaques quatre fois dans l'eau, en raison de la faible solubilité dans l'eau, puis on détermine le facteur de rétention R_f , qui correspond au rapport (distance parcourue par le dérivé de cyclodextrine/distance parcourue par le solvant). Plus le R_f , pour un ion donné, est faible, plus l'ion en question va se complexer avec le composé de cyclodextrine.

Les résultats obtenus sont représentés sur la figure 1.

On constate, ainsi, que la cyclodextrine préparé selon l'exemple 1, présente un fort taux de complexation pour les ions de chrome tels que les ions $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ et CrO_4^{2-} et les ions manganèse MnO_4^- .

De ce fait, les composés de cyclodextrine selon l'invention et en particulier celui préparé selon l'exemple 1, sont particulièrement intéressants dans le domaine de la décontamination de l'environnement et dans le domaine de la décontamination humaine en anions à base de chrome et de manganèse.

D'une manière similaire, on a réalisé des essais pour voir, si les dérivés selon l'invention étaient aptes à complexer des cations. Des essais ont été réalisés avec les ions suivants : Na^+ , K^+ , Cs^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Ag^{2+} , Zn^{2+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} , La^{3+} , Gd^{3+} , UO_2^{2+} . D'après les

résultats regroupés sur la figure 2, aucun de ces cations ne se complexe efficacement avec la peranhydrocyclodextrine préparée selon l'exemple 1.

5 EXEMPLE 4 Préparation d'un polymère obtenu par réaction d'une per(3,6-anhydro)-cyclomaltohexaose et de diisocyanate d'hexyle.

10 A 2,5 g de per(3,6-anhydro)cyclomaltohexaose séché à la pompe pendant 2 heures, on ajoute 5 mL de diméthylformamide (DMF) anhydre et 0,934 mL de diisocyanate d'hexyle (2 équivalents pour 1 mmol d'anhydro). On chauffe à 90°C
15 sous agitation et on laisse réagir pendant une nuit. Le produit est alors additionné de méthanol (20 mL) et on laisse réagir pendant 1 heure. Par grattage, on récupère une poudre, qui est centrifugée puis séchée). On récupère après séchage à l'air à température
20 ambiante 3,21 g de polymère. Ce polymère est caractérisé par sa microanalyse et par RMN du solide.

EXEMPLE 5 : Préparation de complexes de polymère.

On pèse 820 mg de polymère préparé dans l'exemple 4, auquel on ajoute une solution contenant
25 312 mg de dichromate de potassium et 10 mL d'eau. Le produit est laissé une nuit sous agitation. Il est ensuite centrifugé et lavé avec 50 mL d'eau et recentrifugé. Cette dernière opération est répétée quatre fois. Le produit récupéré (800 mg) est analysé
30 par microanalyse et RMN du solide. L'on constate que le chrome est complexé sous sa forme bichromate et

chromate. La microanalyse montre que un site sur deux est occupé par le chrome et que le produit ne s'oxyde pas dans le temps.

**EXEMPLE COMPARATIF: Préparation de complexes à base
5 d'inositol.**

On pèse 5 g de myo-inositol puis on les séche à la pompe à palettes pendant 2 heures. On ajoute ensuite sous agitation 40 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO) et 4,85 mL de diisocynate d'hexyle. Le mélange 10 réactionnel est maintenu à 100°C pendant une nuit. Après refroidissement, la solution est alors additionnée de 10 mL de méthanol. Après 1 heure, l'ensemble est amené à sec, précipité dans l'eau et centrifugé.

15 On traite ensuite 500 mg de ce polymère par une solution aqueuse de dichromate de potassium (500 mg, 10 mL). Après une nuit sous agitation à température ambiante, le produit est décanté et repris par de l'eau (50 mL), agité 1 heure et centrifugé 4 fois. Le résidu 20 pesé après séchage à l'air (516 mg) est étudié en RMN du solide et envoyé en microanalyse. On a pu constater que le taux de complexation du chrome est de l'ordre de 8 %, ce qui est très faible par rapport aux produits de l'invention. On a également pu mettre en évidence que 25 le chrome complexant le produit est sous la valence 3. Malgré la présence de groupes alcools rédisuels, le produit peut être stable et peut être recyclé éventuellement.

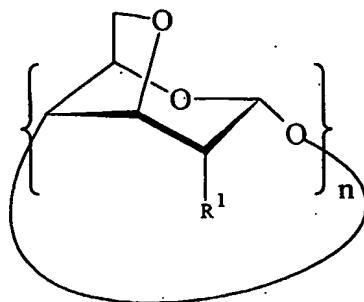
LISTE DES DOCUMENTS CITES.

- [1] : D. Duchêne "Pharmaceutical application of cyclodextrins" dans "Cyclodextrins and their industrial uses". D.Duchêne Ed., Editions de Santé, Paris, 1987, pages 213-257.
- [2] : Gadelle A. et Defaye J., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., (1991), 30, pages 78-79.
- [3] : Ashton P.R., Ellwood P., Staton I. and Stoddart J.F., Angew. Chem. Int. ed. Engl., (1991) 30, pages 80-81.
- [4] : Yamamura H. and Fujita K. Chem. Pharm. Bull., (1991) 39, pages 2505-2508.
- [5] : Yamamura H., Ezuka T., Kawase Y., Kawai M., Butsugan Y. and Fujita K., J. Chem. Soc., Chem. Com., (1993), pages 636-637.
- [6] : Yamamura H. Nagaoka H., Kawai M. and Butsugan Y., Tetrahedron Lett. (1995) 36, pages 1093-1094.
- [7] : FR-A 2 744 124.
- [8] : FR-A 2 764 525.
- [9] : FR-A 2 807 044.

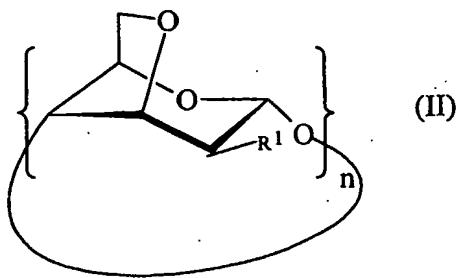
REVENDICATIONS

1. Dérivé de per(3,6-anhydro)cyclo-dextrine répondant à l'une des formules suivantes :

5



(I)



(II)

dans lesquelles :

- l'un au moins des R¹ représente un groupe -OCONHR² et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : -OCONHR², -OH, -OR³, -SH, -SR³, -OCOR³, -NH₂, -NHR³, -NR³R⁴, -CONH₂, -CONHR³, -CONR³R⁴, -CN, -COOR³, -OCH₂CO₂H, -COOH et -R³, dans lesquelles le ou les R², identiques ou différents, représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, R³ et R⁴, identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogènes pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et/ou
- l'un au moins des R¹ représente un groupe -OCONH(CR⁵R⁶)ₘNHCOOR⁷, les autres R¹ répondant à la même

définition que celle donnée ci-dessus, R⁵ et R⁶, identiques ou différents, représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, et R⁷ représente une unité glucosidique ou maltosidique de la peranhydrocyclodextrine et m est un entier allant de 1 à 20 ;

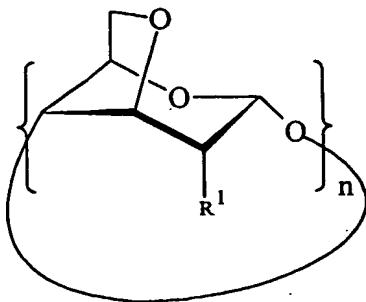
- n est égal à 6, 7 ou 8.

2. Dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine selon la revendication 1, dans lequel tous les R¹ représentent le groupe -OCONHR² avec R² ayant la même signification que dans la revendication 1, et n est égal à 6.

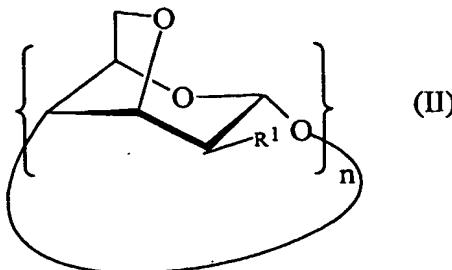
3. Dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine selon la revendication 2, dans lequel R² représente un radical éthyle.

4. Dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine selon la revendication 2, dans lequel R² représente un radical hexyle.

5. Procédé de préparation d'un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine, répondant à l'une des formules suivantes (I) et (II) :



(I)



(II)

dans lesquelles :

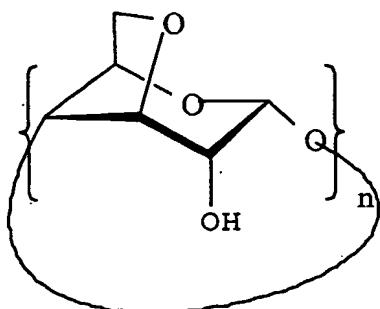
- 5 - l'un au moins des R¹ représente un groupe -OCONHR² et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : -OCONHR², -OH, -OR³, -SH, -SR³, -OCOR³, -NH₂, -NHR³, -NR³R⁴, -CONH₂, -CONHR³, -CONR³R⁴, -CN,
- 10 -COOR³, -OCH₂CO₂H, -COOH et -R³, dans lesquelles le ou les R², identiques ou différents, représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, R³ et R⁴, identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogènes pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et/ou
- 15 - l'un au moins des R¹ représente un groupe -OCONH(CR⁵R⁶)_mNHCOOR⁷, les autres R¹ répondant à la même définition que celle donnée ci-dessus, R⁵ et R⁶, identiques ou différents, représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, et R⁷ représente une unité glucosidique ou maltosidique de la

peranhydrocyclodextrine et m est un entier allant de 1 à 20 ;

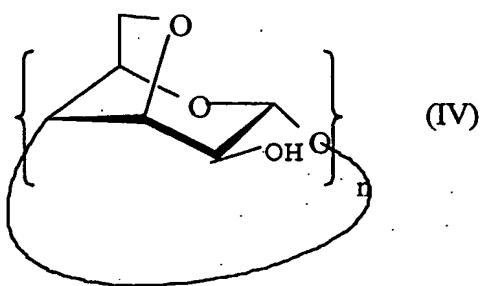
- n est égal à 6, 7 ou 8,

ledit procédé comprenant successivement :

- 5 - une étape consistant à faire réagir une per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules (III) ou (IV) suivantes:



(III)

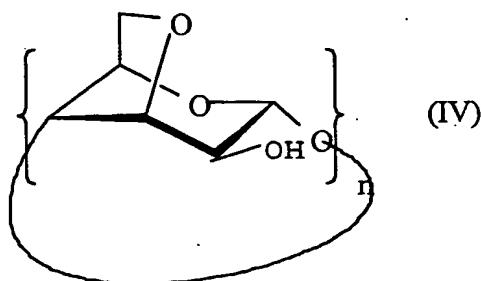
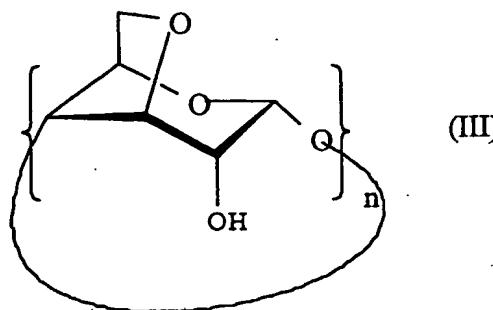


(IV)

- 10 dans lesquelles n est égal à 6, 7 ou 8, avec un isocyanate de formule $\text{OCN}-\text{R}^2$ ou un diisocyanate de formule $\text{OCN}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NCO}$ en quantité telle que l'un au moins des groupes OH soit transformé en groupe $-\text{OCONHR}^2$ ou en groupe $-\text{OCONH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NHCOOR}'$; et
- 15 - une étape consistant, lorsque tous les OH n'ont pas été transformés en groupe $-\text{OCONHR}^2$ ou $-\text{OCONH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NHCOOR}'$, à faire réagir éventuellement les OH restants avec un ou plusieurs réactifs pour les transformer en les groupes R^1 voulus différents de $-\text{OCONHR}^2$ ou $\text{OCONH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NHCOOR}'$.
- 20

6. Polymère obtenu par réaction d'au moins deux per(3,6-anhydro)cyclodextrines répondant à l'une des formules (III) ou (IV) suivantes :

5



dans lesquelles n est égal à 6, 7 ou 8 et d'un diisocyanate de formule $\text{OCN}-(\text{CR}^5\text{R}^6)_m-\text{NCO}$, dans laquelle R^5 et R^6 , identiques ou différents représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé et m est un entier allant de 1 à 20, les OH n'ayant pas réagi lors de la réaction pouvant être transformés en des groupes, identiques ou différents, représentant des groupes choisis parmi : $-\text{OCONHR}^2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{OCH}_2\text{COOH}$, $-\text{COOH}$ et $-\text{R}^3$, dans lesquelles le ou les R^2 représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, R^3 et R^4 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogène,

10

15

20

pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N.

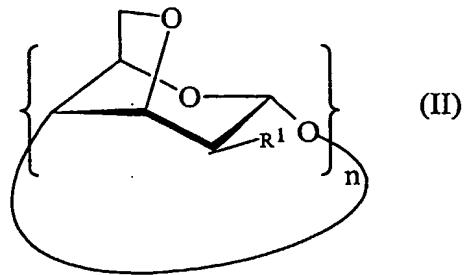
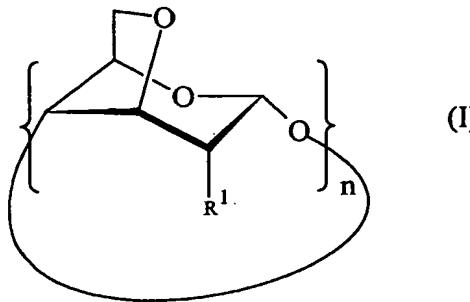
7. Polymère selon la revendication 6, pour lequel n est égal à 6 et R⁵ et R⁶ représentent tous les 5 deux H et m est égal à 6.

8. Procédé de fixation et de séparation d'ions comprenant les étapes consistant à :

- mettre en contact un milieu contenant 10 lesdits ions avec :

1) un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules (I) ou (II) suivantes :

15



dans lesquelles :

- l'un au moins des R¹ représente un groupe 20 -OCONHR² et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : -OCONHR², -OH, -OR³, -SH, -SR³, -OCOR³, -NH₂, -NHR³, -NR³R⁴, -CONH₂, -CONHR³, -CONR³R⁴, -CN,

-COOR³, -OCH₂CO₂H, -COOH et -R³, dans lesquelles le ou les R², identiques ou différents, représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, R³ et R⁴, identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogènes pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et/ou

10 - l'un au moins des R¹ représente un groupe -OCONH(CR⁵R⁶)_mNHCOOR⁷, les autres R¹ répondant à la même définition que celle donnée ci-dessus, R⁵ et R⁶, identiques ou différents, représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, et R⁷ représente une unité glucosidique ou maltosidique de la 15 peranhydrocyclodextrine et m est un entier allant de 1 à 20 ;

- n est égal à 6, 7 ou 8,
et/ou

2) un polymère obtenu par réaction d'au moins deux per(3,6-anhydro)cyclodextrines de formule (III) ou (IV), telle que définie dans la revendication 6 et d'un diisocyanate de formule OCN-(CR⁵R⁶)_m-NCO, pour lequel R⁵ et R⁶, identiques ou différents représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé et m est 25 un entier allant de 1 à 20, les OH n'ayant pas réagi lors de la réaction pouvant être transformés en des groupes, identiques ou différents, représentant des groupes choisis parmi : -OCONHR², -OR³, -SH, -SR³, -OCOR³, -NH₂, -NHR³, -NR³R⁴, -CONH₂, -CONHR³, -CONR³R⁴, 30 -CN, -COOR³, -OCH₂CO₂H, -COOH et -R³, dans lesquelles le ou les R², identiques ou différents, représentent un

groupe aliphatique, saturé ou insaturé, R³ et R⁴ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé et n est égal à 6, 7 ou 8, pouvant 5 comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N,

pour fixer lesdits ions sous forme de complexe avec le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine ou le polymère, et

10 - séparer lesdits ions complexés dudit milieu.

9. Procédé selon la revendication 8, dans lequel lesdits ions sont des anions à base de chrome ou 15 de manganèse.

10. Procédé selon les revendications 8 ou 9, dans lequel le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répond à la formule (I) dans 20 laquelle tous les R¹ représentent le groupe -OCONHR² avec R² ayant la même signification que dans la revendication 1, et n est égal à 6.

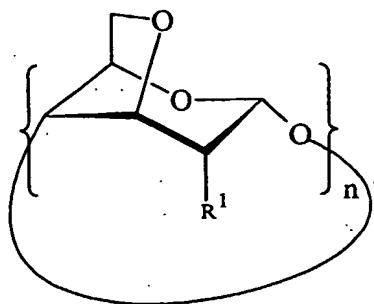
11. Procédé selon la revendication 10, dans 25 lequel R² représente un radical éthyle ou hexyle.

12. Procédé selon les revendications 8 ou 9, dans lequel le polymère est celui défini dans la revendication 7.

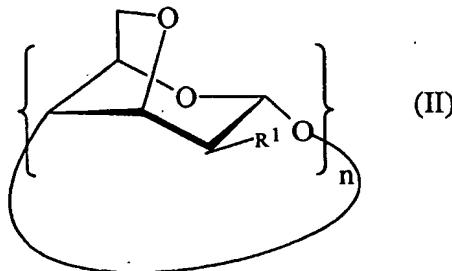
13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 à 12, dans lequel ledit milieu étant une solution aqueuse, le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine ou le polymère est dissous dans un solvant organique immiscible avec ladite solution aqueuse.

14. Composition pharmaceutique pour la décontamination en ions à base de chrome ou manganèse d'un être vivant, comprenant :

(1) un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules (I) ou (II) suivantes :



(I)



(II)

dans lesquelles :

- l'un au moins des R¹ représente un groupe -OCONHR² et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : -OCONHR², -OH, -OR³, -SH, -SR³, -OCOR³, -NH₂, -NHR³, -NR³R⁴, -CONH₂, -CONHR³, -CONR³R⁴, -CN, -COOR³, -OCH₂CO₂H, -COOH et -R³, dans lesquelles le ou

les R², identiques ou différents, représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, R³ et R⁴, identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogènes pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et/ou

- l'un au moins des R¹ représente un groupe -OCONH(CR⁵R⁶)_mNHCOOR⁷, les autres R¹ répondant à la même définition que celle donnée ci-dessus, R⁵ et R⁶, identiques ou différents, représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, et R⁷ représente une unité glucosidique ou maltosidique de la peranhydrocyclodextrine et m est un entier allant de 1 à 20 ;

- n est égal à 6, 7 ou 8,

et/ou

(2) un polymère tel que défini dans les revendications 6 et 7.

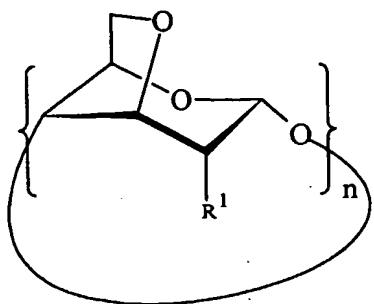
20

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, dans laquelle tous les R¹ représentent le groupe -O-CO-NHR² et n est égal à 6, R² ayant la même signification que dans la revendication 1.

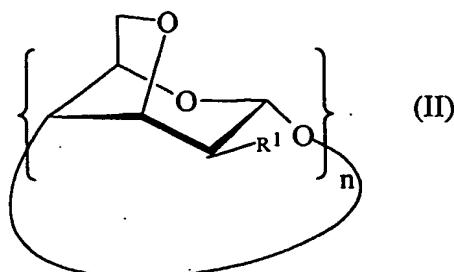
25

16. Composé d'un ion choisi parmi CrO₄²⁻, Cr₂O₇²⁻, MnO₄⁻ avec :

(1) un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :



(I)



(II)

dans lesquelles :

- l'un au moins des R^1 représente un groupe $-OCONHR^2$ et les autres R^1 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : $-OCONHR^2$, $-OH$, $-OR^3$, $-SH$, $-SR^3$, $-OCOR^3$, $-NH_2$, $-NHR^3$, $-NR^3R^4$, $-CONH_2$, $-CONHR^3$, $-CONR^3R^4$, $-CN$,
- $COOR^3$, $-OCH_2CO_2H$, $-COOH$ et $-R^3$, dans lesquelles le ou les R^2 , identiques ou différents, représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, R^3 et R^4 , identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogènes pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et/ou
- l'un au moins des R^1 représente un groupe $-OCONH(CR^5R^6)_mNHCOOR^7$, les autres R^1 répondant à la même définition que celle donnée ci-dessus, R^5 et R^6 , identiques ou différents, représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, et R^7 représente une unité glucosidique ou maltosidique de la

peranhydrocyclodextrine et m est un entier allant de 1 à 20 ;

- n est égal à 6, 7 ou 8,
et/ou

5 (2) un polymère tel que défini dans les revendications 6 et 7.

17. Complexe selon la revendication 16, dans lequel le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine 10 répond à la formule (I) dans laquelle tous les R¹ représentent le groupe -O-CO-NHR² et n est égal à 6, avec R² ayant la même signification que dans la revendication 1.

1 / 2

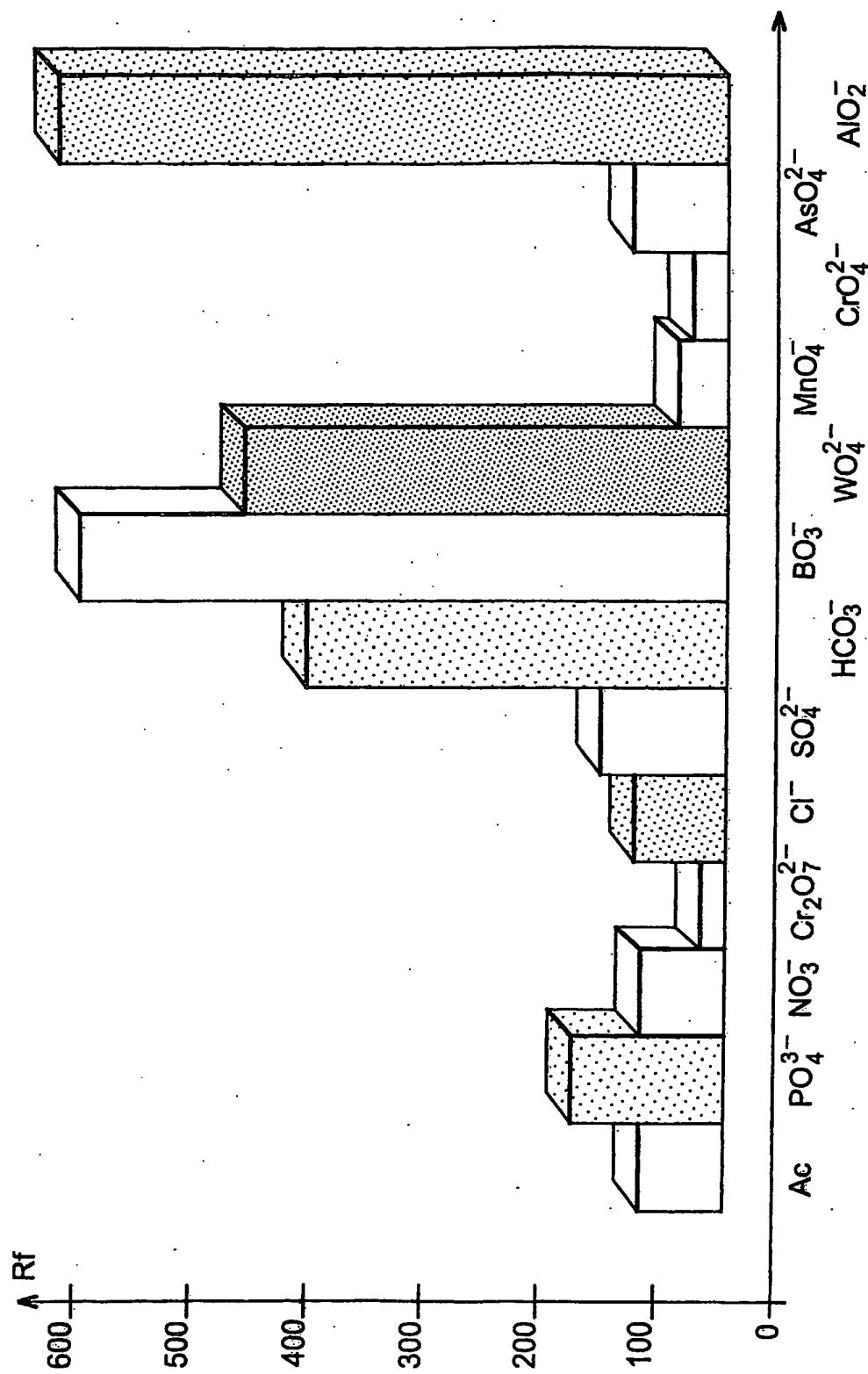


FIG. 1

2 / 2

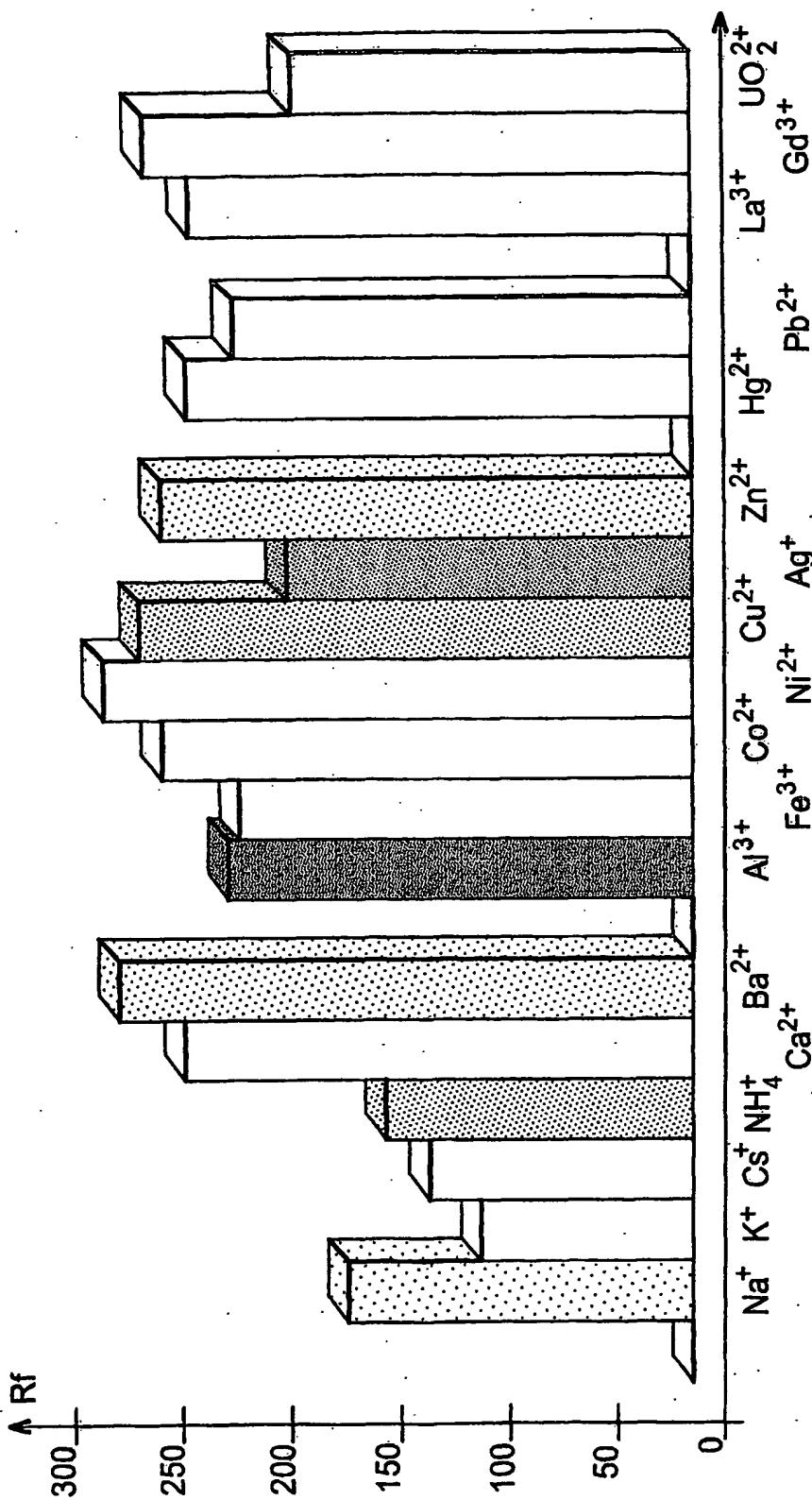


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01741

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C08B37/16 A61K31/724 C08J3/24 C08G18/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C08B C08G

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 22197 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 28 May 1998 (1998-05-28) page 5, line 3 - line 29 claims 1-4 ---	1,5,6
A	EP 0 787 744 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 6 August 1997 (1997-08-06) claims & FR 2 744 124 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 1 August 1997 (1997-08-01) cited in the application --- -/--	1

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

23 October 2003

30/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mazet, J-F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/01741

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 72849 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 4 October 2001 (2001-10-04) claims & FR 2 807 044 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 5 October 2001 (2001-10-05) cited in the application -----	1
A	YAMAMURA H ET AL: "A CYCLODEXTRIN DERIVATIVE WITH CATION CARRYING ABILITY: HEPTAKIS(3,6-ANHYDRO)-BETA-CYCLODEXTRIN 2-O-P-PHENYLAZOBENZOATE" CHEMISTRY LETTERS, CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 9, 1996, pages 799-800, XP002055552 ISSN: 0366-7022 the whole document -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/01741

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9822197	A 28-05-1998	AU 7299198 A CN 1238709 A EP 0939667 A1 JP 2001504879 T KR 2000057206 A WO 9822197 A1		10-06-1998 15-12-1999 08-09-1999 10-04-2001 15-09-2000 28-05-1998
EP 787744	A 06-08-1997	FR 2744124 A1 AU 707604 B2 AU 1230397 A DE 69705133 D1 DE 69705133 T2 EP 0787744 A1 HU 9700280 A2 JP 9208603 A US 5792857 A ZA 9700689 A		01-08-1997 15-07-1999 07-08-1997 19-07-2001 07-03-2002 06-08-1997 29-12-1997 12-08-1997 11-08-1998 30-07-1997
WO 0172849	A 04-10-2001	FR 2807044 A1 EP 1187854 A1 WO 0172849 A1 US 2002137923 A1		05-10-2001 20-03-2002 04-10-2001 26-09-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/03/01741

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C08B37/16 A61K31/724 C08J3/24 C08G18/64

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C08B C08G

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 98 22197 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 28 mai 1998 (1998-05-28) page 5, ligne 3 - ligne 29 revendications 1-4 ---	1, 5, 6
A	EP 0 787 744 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 6 août 1997 (1997-08-06) revendications & FR 2 744 124 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 1 août 1997 (1997-08-01) cité dans la demande ---	1 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 octobre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/10/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Mazet, J-F

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/01741

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 01 72849 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 4 octobre 2001 (2001-10-04) revendications & FR 2 807 044 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 5 octobre 2001 (2001-10-05) cité dans la demande ----	1
A	YAMAMURA H ET AL: "A CYCLODEXTRIN DERIVATIVE WITH CATION CARRYING ABILITY: HEPTAKIS(3,6-ANHYDRO)-BETA-CYCLODEXTRIN 2-O-P-PHENYLAZOBENZOATE" CHEMISTRY LETTERS, CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 9, 1996, pages 799-800, XP002055552 ISSN: 0366-7022 Le document en entier -----	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/01741

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9822197	A 28-05-1998	AU 7299198 A CN 1238709 A EP 0939667 A1 JP 2001504879 T KR 2000057206 A WO 9822197 A1	10-06-1998 15-12-1999 08-09-1999 10-04-2001 15-09-2000 28-05-1998
EP 787744	A 06-08-1997	FR 2744124 A1 AU 707604 B2 AU 1230397 A DE 69705133 D1 DE 69705133 T2 EP 0787744 A1 HU 9700280 A2 JP 9208603 A US 5792857 A ZA 9700689 A	01-08-1997 15-07-1999 07-08-1997 19-07-2001 07-03-2002 06-08-1997 29-12-1997 12-08-1997 11-08-1998 30-07-1997
WO 0172849	A 04-10-2001	FR 2807044 A1 EP 1187854 A1 WO 0172849 A1 US 2002137923 A1	05-10-2001 20-03-2002 04-10-2001 26-09-2002

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
4 octobre 2001 (04.10.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/72849 A1

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : C08B 37/16, B01J 20/24, C02F 1/28, A61K 31/715
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR01/00923
- (22) Date de dépôt international : 27 mars 2001 (27.03.2001)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 00/03899 28 mars 2000 (28.03.2000) FR
- (71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : COM-MISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE [FR/FR]; 31/33, rue de la Fédération, F-75752 Paris 15ème (FR). CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3 rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GADELLE, Andrée [FR/FR]; 23, le hameau fleuri, F-38330 Montbonnot (FR). FAUVELLE, Florence [FR/FR]; 2 rue des Bons Enfants, F-38000 Grenoble (FR). DEBOUZY, Jean-Claude [FR/FR]; 60 rue du Château, F-38660 La Terrasse (FR).
- (74) Mandataire : SIGNORE, Robert; c/o Brevatome, 3 rue du Docteur Lancereaux, F-75008 Paris (FR).
- (81) État désigné (national) : US.
- (84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

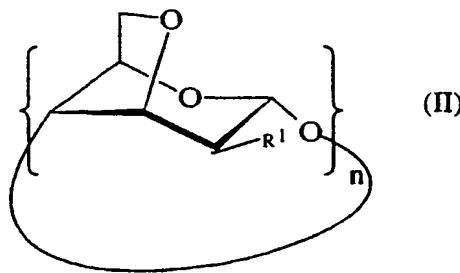
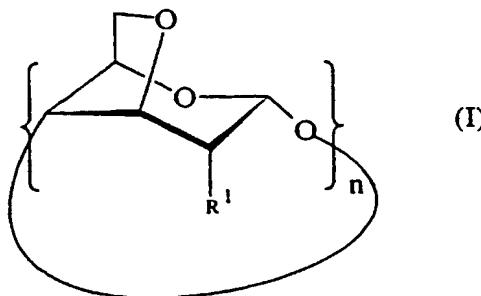
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PER(3,6-ANHYDRO)CYCLODEXTRIN DERIVATIVES, PREPARATION AND USE THEREOF FOR SEPARATING IONS

(54) Titre : DERIVES DE PER(3,6-ANHYDRO) CYCLODEXTRINES. LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION POUR SEPARER DES IONS



AI
WO 01/72849
(57) Abstract: The invention concerns per(3,6-anhydro)cyclodextrin derivatives, their preparation and their use for separating polluting ions, for example, for human decontamination. Said derivatives correspond to one of the formulae (I) and (II) wherein one R¹ at least represents the -OCH₂COOH group and the other R¹'s, identical or different, correspond to one of the formulae: OH, OR², SH, SR², OCOR², NH₂, NHR², NR²R³, CONH₂, CONHR², CONR²R³, CN, COOR², COOH and R², wherein: R² and R³, identical or different, represent a saturated or unsaturated hydrocarbon, aliphatic or aromatic group, capable of comprising one or several heteroatoms selected among O, S and N; and n is equal to 6, 7 or 8.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines, leur préparation et leur utilisation pour la séparation d'ions polluants, par exemple la décontamination humaine. Ces dérivés répondent à l'une des formules (I) et (II) dans lesquelles l'un au moins des R¹ représente le groupe -OCH₂COOH et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR², SH, SR², OCOR², NH₂, NHR², NR²R³, CONH₂, CONHR², CONR²R³, CN, COOR², COOH et R², dans lesquelles R² et R³ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatic ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8.



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

DERIVES DE PER(3,6-ANHYDRO)CYCLODEXTRINES, LEUR
PREPARATION ET LEUR UTILISATION POUR SEPARER DES IONS,

5

DESCRIPTION

Domaine technique

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines, utilisables en particulier pour fixer et séparer des ions tels que les ions de cobalt, de lanthanides et d'uranyle.

Elle peut être appliquée en particulier dans le domaine de la décontamination de l'environnement en ces ions polluants, ainsi que pour la décontamination humaine.

Etat de la technique antérieure

20

Les cyclodextrines ou cyclomaltooligosaccharides sont des composés d'origine naturelle formés par l'enchaînement d'unités glucose liés en α -(1,4).

De nombreux travaux ont montré que ces composés pouvaient former des complexes d'inclusion avec des molécules hydrophobes permettant ainsi leur solubilisation dans des milieux aqueux. De nombreuses applications ont été proposées pour tirer profit de ce phénomène, en particulier dans le domaine pharmaceutique, comme il est décrit par D. Duchêne "Pharmaceutical application of cyclodextrins" dans

"Cyclodextrins and their industrial uses". D. Duchêne Ed., Editions de Santé, Paris, 1987, pages 213-257 [1].

Des spécialités pharmaceutiques ont déjà été commercialisées au Japon, en Italie et plus récemment en France, sous forme de complexes dans les cyclodextrines. En France, le premier principe actif mis sur le marché sous la forme d'un complexe d'inclusion dans une cyclodextrine est le piroxicam, anti-inflammatoire commercialisé par Pierre Fabre Médicament, sous le nom de BREXIN®. Parmi les très nombreux dérivés modifiés de ces cyclodextrines, ceux pour lesquels la cavité est retournée sur elle-même présentent des propriétés intéressantes même si leur capacité à inclure des molécules organiques est perdue ou très limitée. Des composés de ce type sont les per(3,6-anhydro)cyclodextrines.

La synthèse de ces peranhydrocyclodextrines a été décrite dès 1991 dans le document [2] : Gadelle A. et Defaye J., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., (1991), 30, pages 78-79 ; et le document [3] : Ashton P.R., Ellwood P., Staton I. and Stoddart J.F., Angew. Chem. Int. ed. Engl., (1991) 30, pages 80-81), et il a été montré que ces dérivés présentent des solubilités intéressantes aussi bien dans l'eau que dans les solvants organiques. Quelques études ultérieures (document [4] : Yamamura H. and Fujita K. Chem. Pharm. Bull., (1991) 39, pages 2505-2508 ; document [5] : Yamamura H., Ezuka T., Kawase Y., Kawai M., Butsugan Y. and Fujita K., J. Chem. Soc., Chem. Com., (1993), pages 636-637 ; et document [6] : Yamamura H., Nagaoka H., Kawai M. and Butsugan Y., Tetrahedron Lett. (1995) 36, pages 1093-1094) ont de plus montré que ces

dérivés peranhydro pouvaient complexer des ions alcalins avec une sélectivité non négligeable.

Le document FR-A-2 744 124 [7] et le document FR-A-2 764 525 [8] illustrent d'autres dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines substituées en position-2, utiles pour la séparation de différents ions, notamment le potassium et le césium dans le cas du document [7] grâce à la présence du substituant acétyle, ou le plomb dans le cas du document [8] grâce à la présence d'un substituant méthyle.

Cependant, les dérivés décrits dans ces documents ne permettent pas d'assurer une séparation satisfaisante par complexation des ions de cobalt, d'uranyle et de lanthanides tels que le dysprosium, qui polluent l'environnement.

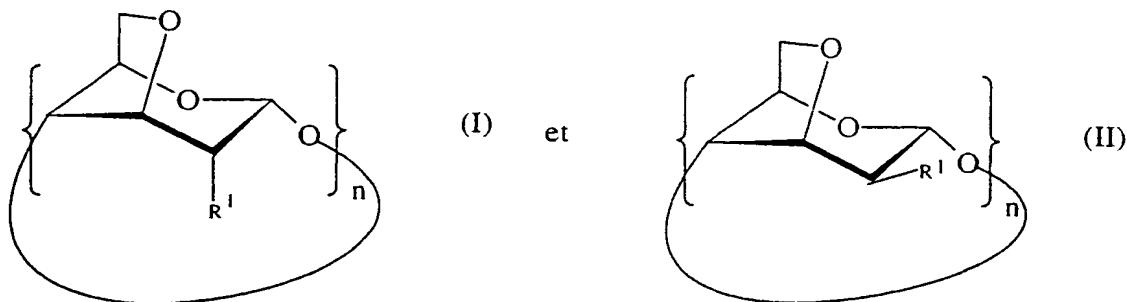
De plus, les ions de lanthanides sont toxiques pour les êtres vivants en troublant les échanges ioniques du calcium et du sodium. Ainsi, le lanthane qui est de même taille que le calcium mais non de même valence pertube les échanges comme il est décrit par Evans CH, « Interactions of Lanthanides with Tissues, Cells and Cellular Organelles » dans Biochemistry of the Lanthanides, Evans C. H. Ad., Plenum Press, New York, 1990, pp. 211-283 [9].

25

Exposé de l'invention

La présente invention a précisément pour objet de nouveaux dérivés de peranhydrocyclodextrines dans lesquels le substituant en position-2 a été choisi pour leur conférer des propriétés de complexation des ions polluants tels que Co^{2+} , UO_2^{2+} et les ions de lanthanides comme Dy^{3+} et Eu^{3+} .

Selon l'invention le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répond à l'une des formules suivantes :



5 dans lesquelles l'un au moins des R¹ représente le groupe -OCH₂COOH et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR², SH, SR²,
 10 OCOR², NH₂, NHR², NR²R³, CONH₂, CCNHR², CONR²R³, CN, COOR², COOH et R², dans lesquelles R² et R³ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs
 15 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8.

Dans le dérivé de cyclodextrine de formule (I) ou (II), les groupes hydrocarbonés aliphatiques ou aromatiques, susceptibles d'être utilisés pour R² et R³ peuvent être de divers types. Ils sont constitués par une chaîne carbonée dans laquelle certains atomes de carbone peuvent être remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, S et N, et ils peuvent comporter une ou plusieurs insaturations éthyléniques 25 ou acétyléniques. Par ailleurs, le groupe hydrocarboné

peut comporter différents substituants, en particulier des groupes fonctionnels ou des atomes d'halogènes. Les groupes hydrocarbonés aromatiques peuvent être constitués par le groupe phényle et le groupe tosyle, éventuellement substitués, par exemple par des groupes alkyle de 1 à 20 atomes de carbone.

R² et R³ peuvent en particulier représenter un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone.

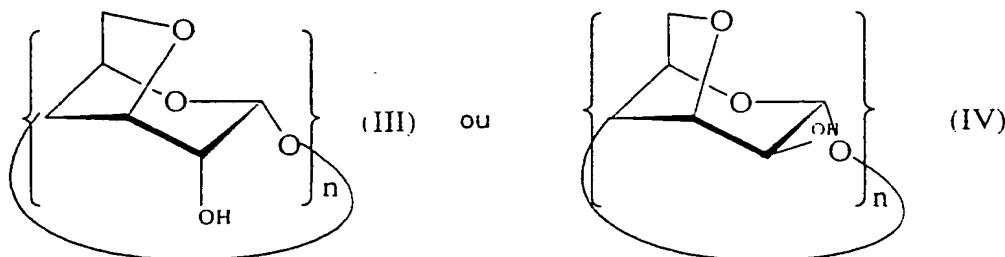
Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine est un dérivé d' α -cyclodextrine, c'est-à-dire que dans les formules (I) et (II) données ci-dessus, n est égal à 6.

De préférence encore, le dérivé utilisé répond à la formule (I) dans laquelle tous les R¹ représentent le groupe -OCH₂COOH et n est égal à 6.

Les dérivés de cyclodextrine de l'invention peuvent être préparés par différents procédés.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle au moins l'un des R¹ représente le groupe -OCH₂COOH, les autres R¹ représentant OH ou un autre groupe et n étant égal à 6, 7 ou 8, ceux-ci peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes :

- 1) faire réagir une peranhydrocyclodextrine répondant à l'une des formules :



dans lesquelles n est égal à 6, 7 ou 8, avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s) groupe(s) OH en groupe(s) OM avec M représentant un métal alcalin ;

- 2) faire réagir en milieu alcalin la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un halogénure de formule XCH_2COOR^4 dans laquelle X représente un atome d'halogène tel que Cl^- , et R^4 représente H, $(CH_3)_3$ ou un métal alcalin, en quantité telle que l'un au moins de(s) groupe(s) OM soit transformé en groupe $-CH_2COOR^4$;

- 3) faire réagir, dans le cas où tous les groupes OM n'ont pas été transformés en groupe $-OCH_2COOR^4$, les groupes OM restants avec un ou plusieurs réactifs pour les transformer en les groupes R^1 voulus différents de $-OCH_2COOH$; et

- 4) traiter le dérivé de peranhydrocyclodextrine obtenu en 3) avec un alcool, de l'eau ou un milieu légèrement acide pour transformer le(s) groupe(s) $-OCH_2COOR^4$ en groupe $-OCH_2COOH$.

Pour effectuer l'étape 2), on utilise la quantité nécessaire de XCH_2COOR^4 pour modifier un ou plusieurs des groupe OH de la cyclodextrine.

Dans l'étape 4), lorsque R^4 représente M on transforme les groupes $-OCH_2COOR^4$ en $-OCH_2COOH$ par

action d'un alcool tel que le méthanol. On peut aussi utiliser de l'eau mais la réaction sera plus violente.

Lorsque R⁴ représente Si(CH₃)₃, on utilise un milieu légèrement acide pour régénérer la fonction acide.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle les autres R¹ représentent OR² avec R² ayant la signification donnée ci-dessus, on procède comme précédemment pour introduire le(s) groupe(s) OCH₂COOM, puis on fait réagir ensuite le dérivé avec un halogénure de formule R²X dans laquelle R² a la signification donnée ci-dessus et X est un atome d'halogène.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) dans laquelle les autres R¹ représentent OCOR², on procède comme précédemment pour introduire tout d'abord les groupes OCH₂COOM, puis on fait réagir ensuite le dérivé obtenu avec un halogénure ou anhydride d'acide de formules R²COX ou (R²CO)₂O dans lesquelles R² a la signification donnée ci-dessus et X représente un atome d'halogène, pour remplacer les hydroxyles restants par OCOR².

Lorsque l'on veut préparer un dérivé de cyclodextrine dans lequel le(s) autre(s) R¹ représentent un atome d'halogène ou un groupe de formule SH, SR², NH₂, NR²R³, CONR²R³, CONH₂, CN, COOR², COOH, ou R², avec R² et R³ ayant les significations données ci-dessus, et n est égal à 6, 7 ou 8, on peut effectuer les étapes suivantes en partant d'une peranhydrocyclodextrine partiellement modifiée, c'est-à-dire dans laquelle l'un au moins des R¹ représente

OCH₂COOH et les autres R¹ représentent OH, et en effectuant les étapes suivantes :

1) faire réagir cette peranhydrocyclodextrine avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s) groupe(s) OH en groupe(s) OM avec M représentant un métal alcalin ;

10 2) faire réagir la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un chlorure de formule ClSO₂R² avec R² ayant la signification donnée ci-dessus, pour obtenir le dérivé de formule (I) ou (II) dans laquelle l'un au moins des R¹ est un groupe de formule OSO₂R² ; et

15 3) faire réagir le dérivé obtenu dans la deuxième étape avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer OSO₂R² par le groupe R¹ voulu.

Dans ce procédé on transforme tout d'abord la per(3,6-anhydro)cyclodextrine en alcoolate par action d'hydrure de métal alcalin, puis on convertit cet alcoolate en dérivé comportant un groupe partant de formule OSO₂R², que l'on fait réagir ensuite en une ou plusieurs étapes avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer ce groupe partant par le groupe R¹ voulu.

Ainsi, dans le cas où R¹ doit représenter NH₂, on peut faire réagir N₃M et le composé défini en 2). Le composé ainsi obtenu appelé azide peut subir une hydrogénéation catalytique ou être traité en présence d'ammoniac NH₃, afin d'obtenir le produit où R¹ doit représenter NH₂.

30 Le produit où R¹ doit représenter NHR² ou NR²R³ est obtenu en faisant réagir le composé défini en 2) sur le composé NH₂R² ou NHR²R³.

Dans le cas où R¹ doit représenter SH ou SR², on peut faire réagir le composé défini en 2) avec un halogénure X⁻, ce qui donne le composé avec (R¹ = X), que l'on fait ensuite réagir avec HS⁻ ou R²S⁻ pour donner un composé où R¹ représentera SH ou SR².

Lorsque R¹ doit représenter un groupe hydrocarboné, on fait réagir avec R₂¹LiCu (R¹ représente un groupe hydrocarboné) pour donner un composé final où R¹ représente alors un groupe hydrocarboné.

De même, le composé où R¹ représente un halogène peut réagir avec CN⁻ pour donner un composé final où R¹ représentera CN.

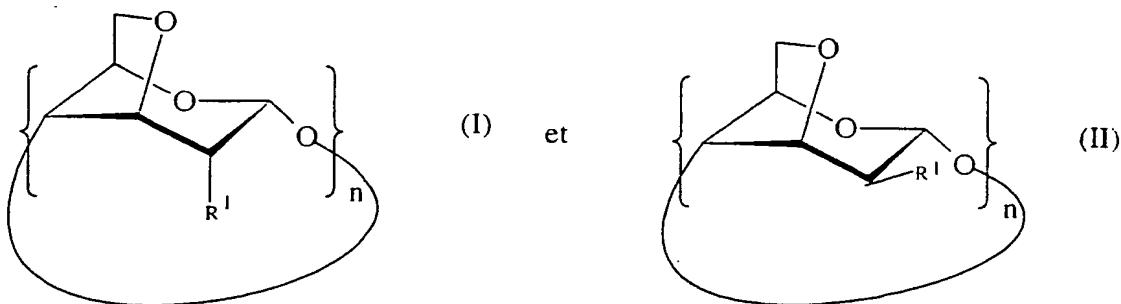
De même, le composé où R¹ représente CN peut par hydrolyse ménagée donner un composé où R¹ représentera CONH₂. Le composé où R¹ représente CN peut par hydrolyse complète donner un composé où R¹ représentera COOH.

Le composé où R¹ représente COOH peut par estérification donner un composé où R¹ représentera COOR².

Le composé où R¹ représente COOH peut réagir sur NHR²R³ ou NH₂R² en présence de DCC (dicyclohexylcarbodiimide) pour donner un composé où R¹ représentera NR²R³ ou NH₂R².

Les dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrine de l'invention peuvent être utilisés en particulier pour la fixation ou la séparation d'ions.

Aussi, l'invention a également pour objet un procédé de fixation ou de séparation d'ions consistant à mettre en contact un milieu contenant lesdits ions avec un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :



dans lesquelles l'un au moins des R¹ représente le groupe -OCH₂COOH et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR², SH, SR², OCOR², NH₂, NHR², NR²R³, CONHR², CONR²R³, CONH₂, CN, COOR², COOH et R², dans lesquelles R² et R³ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8,

pour fixer lesdits ions sous forme de complexe avec le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine et les séparer dudit milieu.

Les ions susceptibles d'être fixées ou séparés par le procédé de l'invention peuvent être de divers types ; il peut s'agir par exemple d'ions d'actinides, par exemple d'uranyle, de lanthanides ou de métaux polluants tels que le cobalt.

Le procédé de l'invention s'applique en particulier à la séparation et à la fixation du cobalt et des ions de lanthanides sous forme de complexe.

En effet, le cobalt, les lanthanides et ses dérivés polluent l'environnement et sont toxiques aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Les principaux effets toxiques affectent le développement neurologique 5 et le fonctionnement du système nerveux. Il est donc nécessaire de séparer et d'éliminer ces ions de l'environnement et de le stocker de manière sûre.

Par ailleurs, des produits qui permettraient d'assurer la décontamination en cobalt et 10 en lanthanides des êtres vivants en empêchant leur action sur le système nerveux et sur d'autres organes, seraient d'un grand intérêt pour résoudre ces problèmes.

Selon l'invention, on a trouvé que les 15 dérivés des per(3,6-anhydro)cyclodextrines répondant aux formules (I) et (II) données ci-dessus, présentaient une spécificité élevée pour le cobalt et les lanthanides, et étaient capables de complexer ceux-ci avec des rendements élevés pouvant atteindre 100 %, 20 même en présence d'autres ions tels que les ions sodium.

De cette façon, on peut séparer le cobalt et les lanthanides du milieu environnant sous la forme de complexe.

Aussi, l'invention a également pour objet 25 les complexes d'un métal choisi parmi Dy, Eu, Lu, La et Co et de dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines de formule (I) ou (II) décrits ci-dessus.

Pour mettre en oeuvre le procédé de 30 séparation d'ions de l'invention, on peut utiliser le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine de formule (I) ou (II) sous forme de solution aqueuse ou de solution organique.

Lorsque le milieu contenant les ions à séparer ou à fixer est une solution aqueuse, on peut dissoudre le dérivé de cyclodextrine dans un solvant organique immiscible avec la solution aqueuse, par exemple dans du chloroforme, pour former le complexe dans la solution organique et le séparer facilement de la solution aqueuse.

On peut aussi utiliser le dérivé de cyclodextrine en solution aqueuse, notamment pour assurer la décontamination des êtres vivants.

En effet, on sait que les dérivés de cyclodextrines de formule (I) ou (II) sont des composés biocompatibles. Ils peuvent donc être administrés à l'homme ou à l'animal pour assurer la fixation du cobalt et des lanthanides sous forme de complexe et éviter ainsi leur interaction avec les organes du corps humain ou animal.

Aussi, l'invention a également pour objet une composition pharmaceutique pour la décontamination en lanthanides et en cobalt d'un être vivant, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules (I) et (II), décrit ci-dessus.

De préférence, le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine utilisé dans cette composition répond à la formule (I) dans laquelle tous les R¹ représentent le groupe -OCH₂COOH et n est égal à 6.

Cette composition peut être administrée par voie orale ou par injection.

Les solutions aqueuses peuvent comprendre jusqu'à 0,08 mol/l de dérivé de formule (I).

Les quantités administrées dépendront du taux de contamination et du poids du patient.

Les dérivés de cyclodextrine de l'invention présentent de nombreux avantages. En particulier lorsqu'ils sont persubstitués, c'est-à-dire lorsque tous les R¹ sont différents du groupe OH, on a des 5 dérivés qui présentent une bonne solubilité dans les solvants organiques tels que le chloroforme, l'acétone, le tétrahydrofurane etc. Cette solubilité est intéressante pour leur utilisation dans la séparation ionique car elle permet de réaliser la séparation par 10 des procédés d'échanges liquide-liquide qui sont bien connus dans la technique.

Par ailleurs, la possibilité d'introduire un ou plusieurs groupes chimiques particuliers permet de construire sur mesure des agents complexants pour 15 des ions très divers. Cette facilité est de plus amplifiée par le fait que les trois cyclodextrines naturelles qui peuvent être utilisées comme matière de base, ont des diamètre de cavité différents qui peuvent apporter une sélection supplémentaire en rapport avec 20 la taille des ions à séparer.

Les produits de départ de formules (III) ou (IV) utilisés dans l'invention peuvent être préparés par des procédés classiques tels que ceux décrits dans les documents [2] et [3] précités de Gadelle A. et al. 25 et de Ashthon P. R. et al.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples qui suivent, donnés à titre illustratif et non limitatif en référence aux dessins annexés.

Brève description des dessins

La figure 1 illustre les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton du dérivé de l'exemple 1 seul (CD) en solution à 1 mmol/L, ou en présence de 4 mmol/L de Lu³⁺, La³⁺, Dy³⁺, Eu³⁺ et Co²⁺.

La figure 2 illustre les spectres de RMN du proton du dérivé de l'exemple 1 en solution à 1 mmol/L, en présence d'éthylène diamine tétracétate et de 4 mmol/L de Dy³⁺, Eu³⁺ et Co²⁺.

La figure 3 illustre les spectres de RMN du proton du dérivé de l'exemple 1 seul (CD) et en présence des cations physiologiques Na⁺, K⁺ et Ca²⁺.

15

Exposé détaillé des modes de réalisation**Exemple 1 : Préparation de l'hexakis (3,6-anhydro-2-O-carboxyméthyl)cyclomaltohexaose.**

Ce composé répond à la formule (I) donnée ci-dessus dans laquelle tous les R¹ représentent OCH₂COOH et n est égal à 6.

On pèse 1 g (1,15 mmol) d'hexakis (3,6-anhydro)- cyclomaltohexaose séché sous vide pendant 2 heures à 120°C, et on ajoute 10 mL de diméthylsulfoxyde DMSO anhydre et 10 mL d'une solution de DMSO ayant réagi avec de l'hydrure de sodium (solution 2N d'hydrure de sodium dans le DMSO). La solution est maintenue sous agitation et sous atmosphère d'argon à température ambiante pendant 3 heures. Une solution gris bleue est obtenue. On ajoute alors du monochloroacétate de sodium (1,6 g, 14 mmol). La solution est laissée à température

ambiante pendant 24 heures, puis le courant d'argon est supprimé. La solution est alors traitée par 10 mL d'alcool méthylique, amenée soigneusement à sec, reprise par de l'acétone et filtrée. La poudre obtenue dissoute dans l'eau est neutralisée par de l'acide chlorhydrique (solution 1N), et dialysée contre l'eau pendant 24 heures (Spectra/Port®CE Sterile DispoDialysers® -membrane d'ester de cellulose-MWCO 500). La réaction est quantitative. Le dialysat est lyophilisé et caractérisé par la résonnance magnétique du proton et du carbone.

La figure 1 illustre le spectre de résonnance magnétique nucléaire du proton concernant ce produit (CD).

On l'utilise ensuite tel quel pour les complexations mises en œuvre dans les exemples qui suivent.

Exemple 2 : Préparation de complexes de l'hexakis (3,6-anhydro-2-O-carboxyméthyl) cyclomatihexaose.

Chaque complexe est préparé en ajoutant à 500 µL d'une solution aqueuse contenant 1 mmol/L du produit de l'exemple 1, 4 mmol/L du cation testé, et en utilisant les cations suivants : Lu³⁺, La³⁺, Dy³⁺, Eu³⁺ et Co²⁺.

On caractérise les complexes par résonance magnétique nucléaire du proton. Les spectres obtenus sont représentés sur la figure 1 pour Lu³⁺, pour La³⁺, pour Dy³⁺, pour Eu³⁺ et pour Co²⁺.

Si l'on compare ces spectres avec le spectre du produit de l'exemple 1 seul (CD), on remarque que le spectre est très nettement modifié par l'ajout des cations testés.

Dans le cas des ions Dy^{3+} , Eu^{3+} et Co^{2+} , on a une interaction très forte entre ces ions et le peracide. En effet, le spectre du dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine a totalement disparu, indiquant une immobilisation totale des protons impliqués dans l'interaction.

Dans le cas du lanthane, les protons H6 et H6' situés sur le pont anhydro sont encore observables.

Le cas du lutétium est plus complexe : le spectre de la cyclodextrine devient très compliqué avec l'apparition d'une multitude de résonances non attribuables directement. Il est probable que plusieurs complexes de stoechiométries différentes coexistent en solution.

15

Exemple 3

Dans cet exemple, on réalise des expériences de compétition entre le dérivé de l'exemple 1 et l'éthylènediaminetétracétate (EDTA) pour la complexation des ions Dy^{3+} , Eu^{3+} et Co^{2+} , afin d'avoir une idée de la force des complexes préparés dans l'exemple 2.

Dans ce but, on utilise 50 μL de solution aqueuse contenant 1 mmol/L du dérivé de l'exemple 1 à laquelle on ajoute 4 mmol/L du cation testé et de l'EDTA. On caractérise les produits par RMN du proton.

Les spectres obtenus sont représentés sur la figure 2. Sur cette figure, on remarque que l'addition d'EDTA permet dans tous les cas de retrouver un spectre partiel de cyclodextrine. Cependant malgré l'addition d'un large excès d'EDTA par rapport à la cyclodextrine, le spectre de cyclodextrine retrouvé n'est pas total. Ceci démontre que le dérivé de

cyclodextrine complexe les cations plus fortement que l'EDTA.

Exemple 4

5 Dans cet exemple, on teste les propriétés de complexation du dérivé de l'exemple 1 vis-à-vis des cations physiologiques : calcium, sodium et potassium qui sont en fait tous les cations nécessaires au développement des êtres vivants.

10 En effet, pour une application en décontamination humaine, il convient de s'assurer que le dérivé ne complexe pas les cations physiologiques.

15 On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 2 et on caractérise les produits par RMN du proton.

La figure 3 illustre les résultats obtenus respectivement avec Na^+ , K^+ et Ca^{2+} .

Sur cette figure, le spectre (CD) correspond au dérivé de l'exemple 1 seul.

20 On remarque ainsi que les raies du dérivé de l'exemple 1 sont très peu affectées par la présence des cations physiologiques, par comparaison avec les spectres de la figure 1.

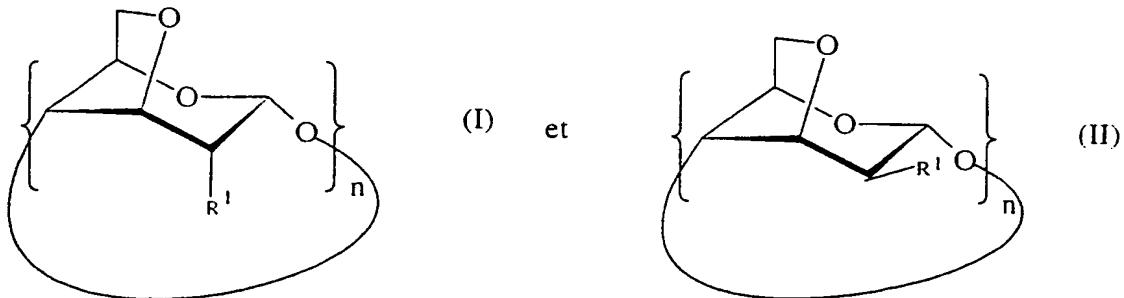
LISTE DES DOCUMENTS CITES

- [1] : D. Duchêne "Pharmaceutical application of cyclodextrins" dans "Cyclodextrins and their industrial uses". D. Duchêne Ed., Editions de Santé, Paris. 1987. pages 213-257.
- [2] : Gadelle A. et Defaye J.. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1991, 30, pages 79-79.
- [3] : Ashton P.R., Ellwood P., Staton I and Stoddart J.F.. Angew. Chem. Int. ed. Engl., 1991, 30, pages 80-81.
- [4] : Yamamura H. and Fujita K., Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, pages 2505-2508.
- [5] : Yamamura H., Esuka T., Kawase Y., Kawai M.. Butsugan Y. and Fujita K., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1993, pages 636-637.
- [6]: Yamamura H., Nagaoka H., Kawai M and Butsugan Y., Tetrahedron Lett., 1995, 3b, pages 1093-1094.
- [7] FR-A-2 744 124
- [8] FR-A-2 764 525
- [9] Evans CH, « Interactions of Lanthanides with Tissues. Cells and Cellular Organelles » dans Biochemistry of the Lanthanides. Evans C. H. Ad., Plenum Press, New York, 1990, pages 211-283.

REVENDICATION

1. Dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :

5

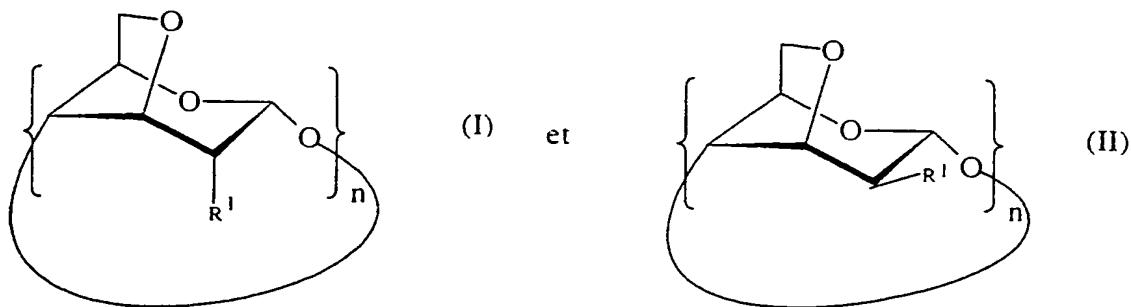


dans lesquelles l'un au moins des R¹ représente le groupe -OCH₂COOH et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR², SH, SR², OCOR², NH₂, NHR², NR²R³, CONH₂, CONHR², CONR²R³, CN, COOR², COOH et R², dans lesquelles R² et R³ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8.

2. Dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine selon la revendication 1, dans lequel tous les R¹ représentent le groupe -OCH₂COOH, et n est égal à 6.

3. Procédé de préparation d'un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formule (I) et (II) :

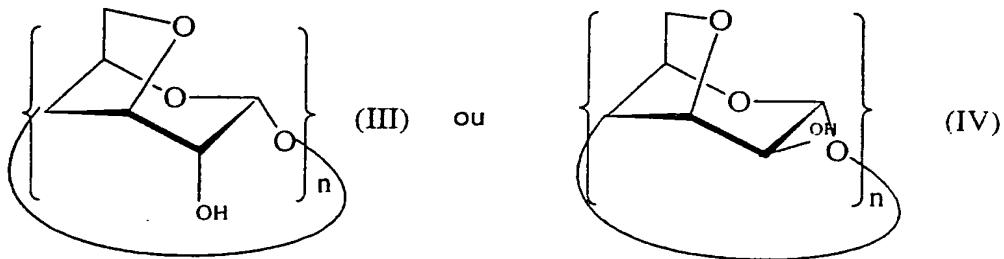
20



dans lesquelles l'un au moins des R¹ représente le groupe -OCH₂COOH et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR², SH, SR², OCOR², NH₂, NHR², NR²R³, CONH₂, CONHR², CONR²R³, CN, COOR², COOH et R², dans lesquelles R² et R³ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8, qui comprend les étapes suivantes :

- 1) faire réagir une peranhydrocyclo-dextrine de formule :

15



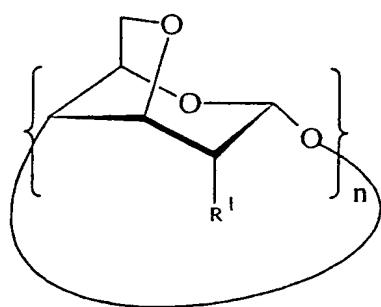
dans lesquelles n est égal à 6, 7 ou 8, avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s) groupe(s) OH en groupe(s) OM avec M représentant un métal alcalin ;

- 2) faire réagir en milieu alcalin la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un halogénure de formule XCH_2COOR^4 dans laquelle X représente un atome d'halogène et R⁴ représente H, Si 5 (CH₃)₃ ou un métal alcalin, en quantité telle que l'un au moins de(s) groupe(s) OM soit transformé en groupe -CH₂COOR⁴ ;

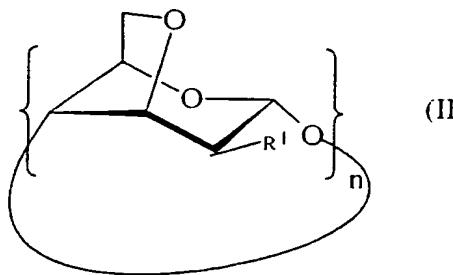
- 3) faire réagir, dans le cas où tous les groupes OM n'ont pas été transformés en groupe 10 -OCH₂COOR⁴, les groupes OM restants avec un .ou plusieurs réactifs pour les transformer en les groupes R¹ voulus différents de -OCH₂COOH ; et

- 4) traiter le dérivé de peranhydrocyclodextrine obtenu en 3) avec un alcool, un milieu 15 légèrement acide ou de l'eau pour transformer le(s) groupe(s) -OCH₂COOR⁴ en groupe -OCH₂COOH.

4. Procédé de fixation ou de séparation d'ions consistant à mettre en contact un milieu contenant lesdits ions avec un dérivé de per (3,6- 20 anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :



(I) et



dans lesquelles l'un au moins des R¹ représente le

groupe $-OCH_2COOH$ et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR², SH, SR², OCOR², NH₂, NHR², NR²R³, CONHR², CONR²R³, CONH₂, CN, COOR², COOH et R², dans lesquelles R² et R³ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8,

pour fixer lesdits ions sous forme de complexe avec le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine et les séparer dudit milieu.

5. Procédé selon la revendication 4, dans lequel lesdits ions sont des ions de cobalt, de lanthanides et/ou d'uranyle.

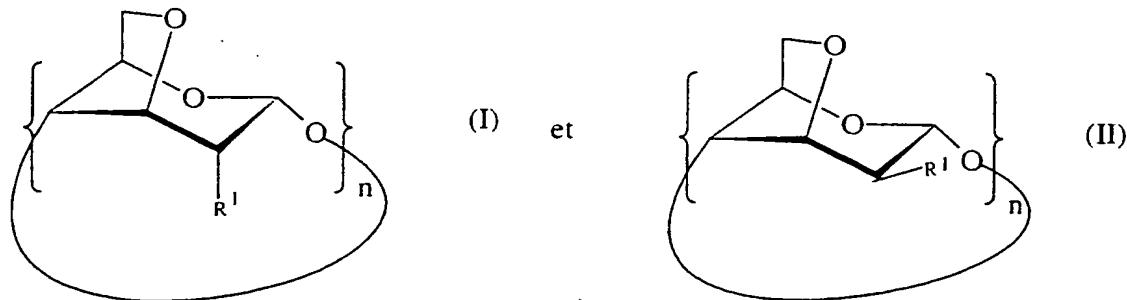
15 6. Procédé selon la revendication 4, dans lequel lesdits ions sont des ions de cobalt, de dysprosium et/ou d'europtium.

20 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, dans lequel le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répond à la formule (I) dans laquelle tous les R¹ représentent le groupe $-OCH_2COOH$ et n est égal à 6.

25 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 7, dans lequel ledit milieu étant une solution aqueuse, le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine est dissous dans un solvant organique immiscible avec la solution aqueuse.

30 9. Composition pharmaceutique pour la décontamination en lanthanides et en cobalt d'un être vivant, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé

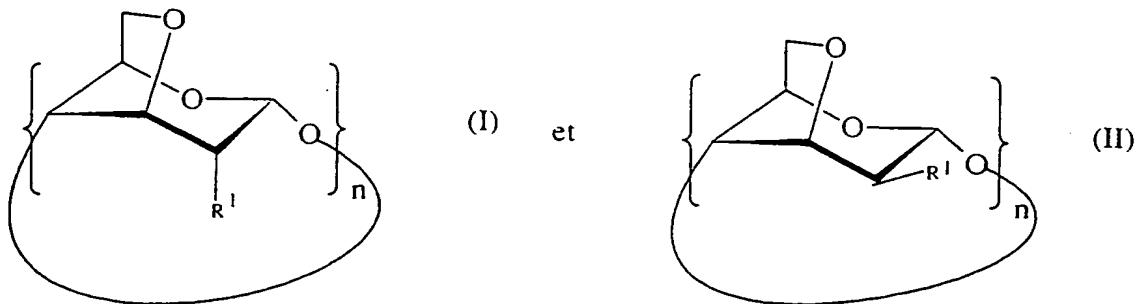
de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :



5 dans lesquelles l'un au moins des R¹ représente le groupe -OCH₂COOH et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR², SH, SR², OCOR², NH₂, NHR², NR²R³, CONR²R³, CONHR², CONH₂, CN,
10 COOR², COOH et R², dans lesquelles R² et R³ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à
15 6, 7 ou 8.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répond à la formule (I) dans laquelle tous les R¹ représentent le groupe -OCH₂COOH et n est égal à 6.

11. ComPLEXE d'un métal choisi parmi Dy, Eu, Lu, La et Co et d'un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :



dans lesquelles l'un au moins des R¹ représente le groupe -OCH₂COOH et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR², SH, SR², OCOR², NH₂, NHR², NR²R³, CONR²R³, CONHR², CONH₂, CN, COOR², COOH et R², dans lesquelles R² et R³ qui peuvent être identiques ou différents représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8.

12. Complexe selon la revendication 11, dans lequel le dérivé de per(3,6-anhydro) cyclodextrine répond à la formule (I) dans laquelle tous les R¹ représentent le groupe -OCH₂COOH et n est égal à 6.

1/2

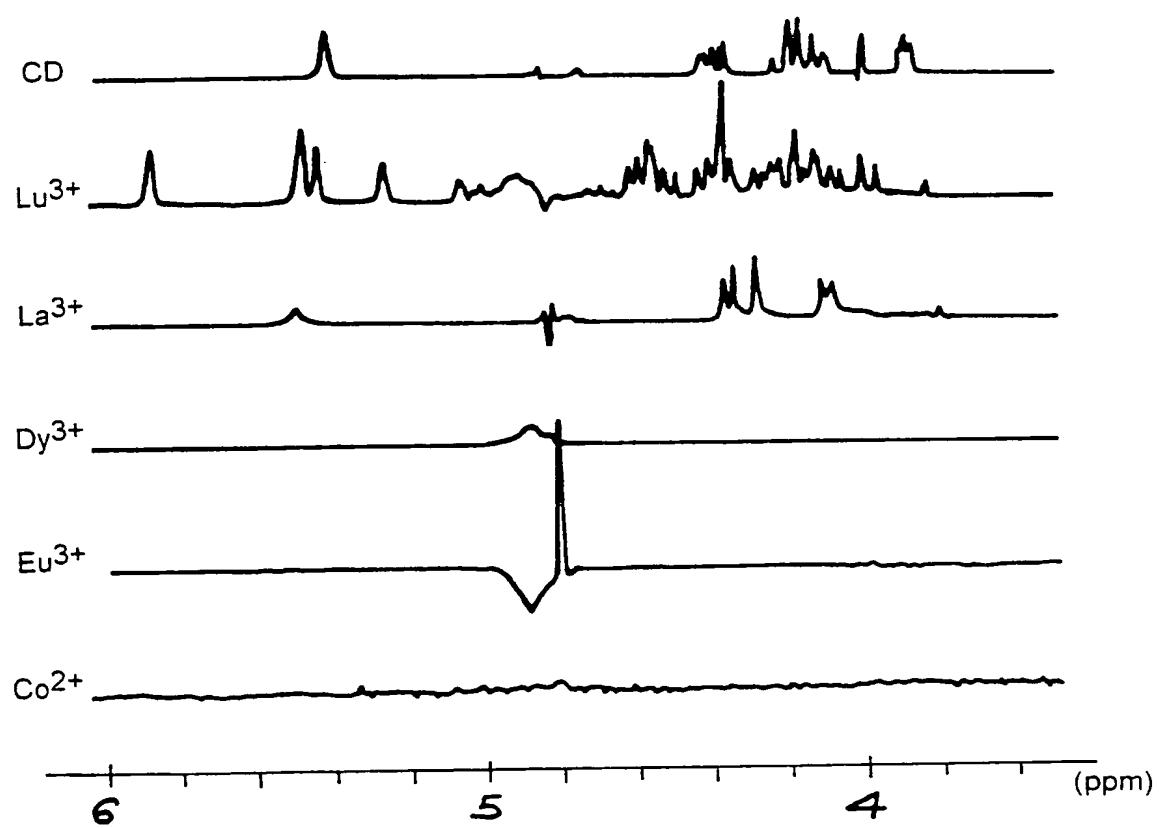


FIG. 1

2 / 2

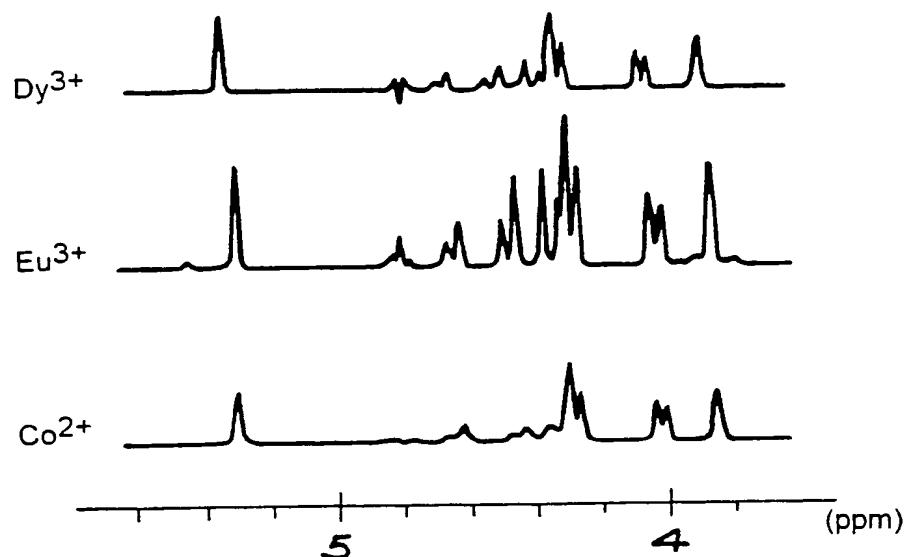


FIG. 2

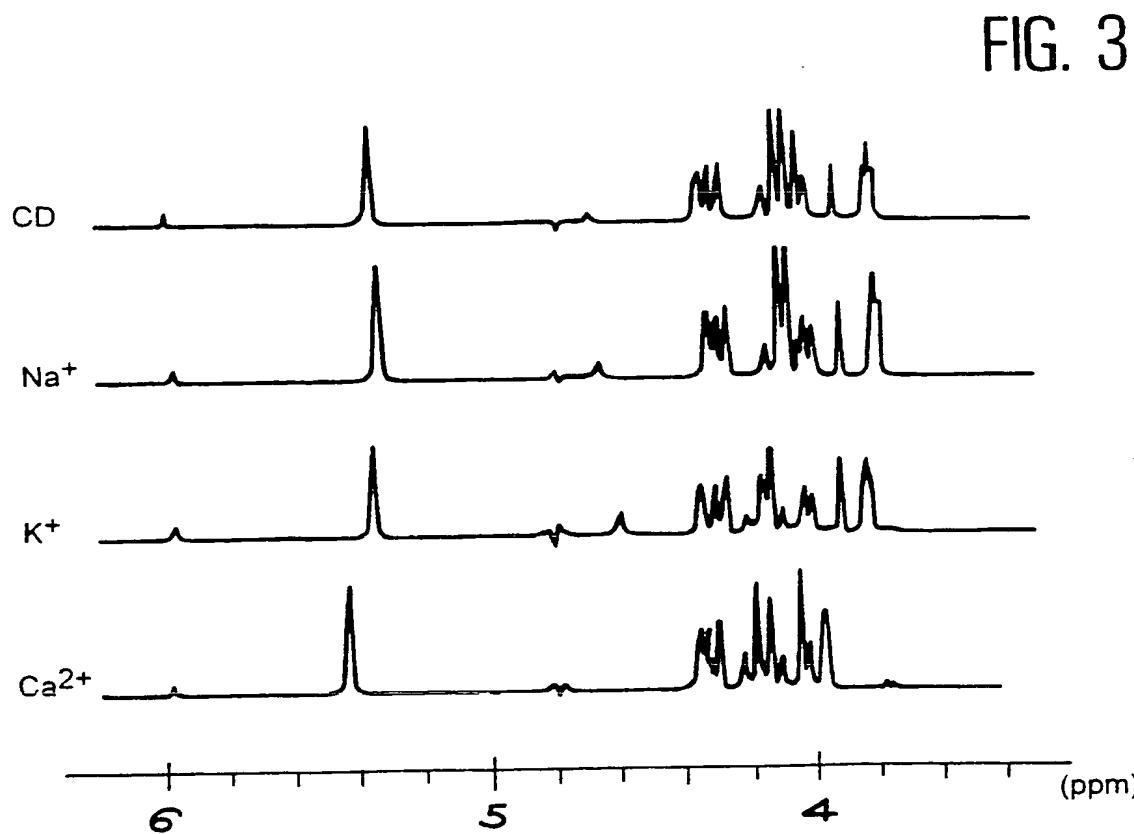


FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/00923

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C08B37/16 B01J20/24 C02F1/28 A61K31/715

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C08B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 56829 A (COMMISARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 17 December 1998 (1998-12-17) & FR 2 764 525 A (COMMISARIAT A L' ENERGIE ATOMIQUE) 18 December 1998 (1998-12-18) cited in the application ----	
A	EP 0 787 744 A (COMMISARIAT À L'ENERGIE ATOMIQUE) 6 August 1997 (1997-08-06) & FR 2 744 124 A (COMMISARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 1 August 1997 (1997-08-01) cited in the application -----	

 Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 July 2001

Date of mailing of the international search report

19/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mazet, J-F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/00923

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9856829	A 17-12-1998	FR AU EP HU ZA	2764525 A 8218198 A 0991670 A 0002298 A 9805079 A		18-12-1998 30-12-1998 12-04-2000 28-11-2000 12-01-1999
EP 787744	A 06-08-1997	FR AU AU HU JP US	2744124 A 707604 B 1230397 A 9700280 A 9208603 A 5792857 A		01-08-1997 15-07-1999 07-08-1997 29-12-1997 12-08-1997 11-08-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/00923

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 7 C08B37/16 B01J20/24 C02F1/28 A61K31/715

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C08B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 98 56829 A (COMMISARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 17 décembre 1998 (1998-12-17) & FR 2 764 525 A (COMMISARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 18 décembre 1998 (1998-12-18) cité dans la demande ---	
A	EP 0 787 744 A (COMMISARIAT À L'ENERGIE ATOMIQUE) 6 août 1997 (1997-08-06) & FR 2 744 124 A (COMMISARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 1 août 1997 (1997-08-01) cité dans la demande -----	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 juillet 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/07/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Mazet, J-F

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 01/00923

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9856829	A 17-12-1998	FR AU EP HU ZA	2764525 A 8218198 A 0991670 A 0002298 A 9805079 A	18-12-1998 30-12-1998 12-04-2000 28-11-2000 12-01-1999
EP 787744	A 06-08-1997	FR AU AU HU JP US	2744124 A 707604 B 1230397 A 9700280 A 9208603 A 5792857 A	01-08-1997 15-07-1999 07-08-1997 29-12-1997 12-08-1997 11-08-1998

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : B01D 24/00, B32B 9/02, C08B 37/16, C08G 18/06		A1	(11) International Publication Number: WO 98/22197 (43) International Publication Date: 28 May 1998 (28.05.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/21784		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 21 November 1997 (21.11.97)			
(30) Priority Data: 60/031,645 22 November 1996 (22.11.96) US			
(71) Applicant (<i>for all designated States except US</i>): THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA [US/US]; Business and Patent Law, Mail Stop D412, Los Alamos, NM 87545 (US).			
(71)(72) Applicants and Inventors: MA, Min [CN/US]; 4117B Arizona Avenue, Los Alamos, NM 87544 (US). LI, DeQuan [CN/US]; 810 Tiffany Court, Los Alamos, NM 87544 (US).			
(74) Agents: COTTRELL, Bruce, H. et al.; Los Alamos National Laboratory, MS D412, P.O. Box 1663, Los Alamos, NM 87545 (US).			

(54) Title: CYCLODEXTRIN POLYMER SEPARATION MATERIALS

(57) Abstract

A water insoluble polymeric composition which is a reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker from the group of polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons is disclosed together with a process for removing a target organic compound from an aqueous composition including contacting the aqueous composition containing a target organic compound with a water insoluble cyclodextrin polymer which is the reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker from the group of polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons for time sufficient to form a reaction product between the water insoluble cyclodextrin polymer and the target organic compound whereby the concentration of the target organic compound in the aqueous composition is reduced. Organic chromophores added to the water insoluble cyclodextrin polymers can provide organic nonlinear optical materials.

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	ML	Mali	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	MN	Mongolia	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MR	Mauritania	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexico	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NL	Netherlands	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norway	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	PL	Poland		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
CZ	Czech Republic	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
DK	Denmark	LR	Liberia	SG	Singapore		

CYCLODEXTRIN POLYMER SEPARATION MATERIALS

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/031,645 filed November 22, 1996.

5

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to cyclodextrin polymer materials and to the use of such cyclodextrin polymer materials as separation materials for separation or removal of, e.g., organic contaminants from aqueous compositions. More particularly, the 10 present invention relates to water insoluble cyclodextrin polymer materials. This invention is the result of a contract with the Department of Energy (Contract No. W-7405-ENG-36).

BACKGROUND OF THE INVENTION

Various cyclodextrin polymers are known. Cserhati et al., *Anal. Chim. Acta*, vol. 15 279, pp. 107-113, 1993, describe monomer β -cyclodextrin polymerized on the surface of silica particles for use in a liquid chromatographic column and the retention characteristics of such a column with various ring-substituted phenol derivatives. Cserhati, *Anal. Chim. Acta*, vol. 292, pp. 17-22, 1994, describes a water insoluble β -cyclodextrin polymer formed by crosslinking β -cyclodextrin monomers with 20 epichlorohydrin and ethyleneglycolbis(epoxypropyl ether). The resultant polymer was ground into a powder and thin layer chromatography plates were prepared with the powder. Binding properties of this β -cyclodextrin polymer with various esters of 3,5-dinitrobenzoic acid were studied. Kutner, *Electrochimica Acta*, vol. 37, no. 6, pp. 1109-1117, 1992, describes α -cyclodextrin polymer films formed by crosslinking of a 25 soluble α -cyclodextrin polymer (partially crosslinked with 1-chloro-2,3-epoxypropane) with glutaric aldehyde. The polymer films were studied in conjunction with a 4-nitrophenol/4-nitrophenolate guest system. Zhao et al., *Reactive Polymers*, vol. 24, pp. 9-16, 1994, describe β -cyclodextrin immobilized onto crosslinked styrene/divinylbenzene copolymer to form a β -cyclodextrin polymeric 30 adsorbent. This adsorbent demonstrated apparent inclusion ability for isomeric

compounds such as 2- and 4-nitro-substituted aromatic compounds, e.g., 2-nitrophenol, 4-nitrophenol and 2,4-dinitrophenol.

Additionally, the use of cyclodextrin derivatives for adsorption or extraction of certain organic materials is known. For example, U.S. Patent No. 5,190,663 uses cyclodextrin anchored to a water insoluble substrate or carrier particle to remove dissolved polynuclear aromatic hydrocarbons from an aqueous composition. U.S. Patent No. 5,425,881 uses aqueous solutions of cyclodextrins or cyclodextrin derivatives in extraction of an organic pollutant from contaminated soil and also describes water soluble cyclodextrin polymers wherein the cyclodextrin is crosslinked with epichlorohydrin or isocyanate.

Despite the previous work in the areas of cyclodextrin polymers and use of cyclodextrin materials for adsorption or extraction of organic pollutants, the area remains open to continued developments that can open up further opportunities.

It is an object of the present invention to provide water insoluble cyclodextrin polymer materials.

Another object of the invention is to provide water insoluble cyclodextrin polymer materials having a defined nanoporous structure.

It is a further object of the invention to provide separation materials of water insoluble cyclodextrin polymers for the separation of selected target organic compounds, e.g., organic pollutants or contaminants, from aqueous compositions.

It is a still further object of the invention to provide a process for separating target organic compounds, e.g., organic pollutants or contaminants, from an aqueous composition by contact with the presently disclosed water insoluble cyclodextrin polymer materials.

25 SUMMARY OF THE INVENTION

To achieve the foregoing and other objects, and in accordance with the purposes of the present invention, as embodied and broadly described herein, the present invention provides a water insoluble polymeric composition comprising a reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker selected from the

group consisting of polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons.

The present invention further provides a process for removing a target organic compound from an aqueous composition comprising contacting said aqueous composition containing a target organic compound with a water insoluble cyclodextrin polymer comprising a reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker selected from the group consisting of polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons for time sufficient to form a reaction product between said water insoluble cyclodextrin polymer and said target organic compound whereby the concentration of said target organic compound in said aqueous composition is reduced.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIGURE 1 is a graph showing induced circular dichroism of a cyclodextrin polymer complex with para-nitrophenol.

FIGURE 2 is a graph showing a second harmonic generation signal versus incident angle.

FIGURE 3 is a graph showing estimation on pore size by plotting actual loading of various organic materials having varying critical or maximum dimensions.

DETAILED DESCRIPTION

The present invention is concerned with cyclodextrin polymers and to the use of such cyclodextrin polymers as separation materials for separating selected organic materials from aqueous streams or compositions.

The cyclodextrin polymers of the present invention are generally formed by the reaction of a suitable cyclodextrin monomer with a polyfunctional crosslinking agent.

The crosslinking agent may generally be an aromatic, an aliphatic or a cycloaliphatic polyfunctional crosslinking agent. Suitable polyfunctional crosslinking agents can include diisocyanates, polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons. In addition, the polyfunctional crosslinking agent of the present invention can include asymmetric crosslinking agents containing different linking functionalities from among the functionalities of isocyanate, halo, or

haloacetyl, on the linking molecule, e.g., at the ends of the molecule. An example of such a suitable asymmetric crosslinking agent may be 4-isocyanatobenzoyl chloride and the like. Preferably, the polyfunctional crosslinking agents include at least one isocyanate group or functionality.

5 The cyclodextrin polymers of this invention are characterized as water insoluble. The term "water insoluble" is a relative term and as used herein generally refers to materials having a solubility in water of no greater than about 0.01 grams per gram of water. Further, the cyclodextrin polymers of this invention can have a nanoporous structure capable of absorbing selected target organic compounds from within
10 aqueous streams, solutions or compositions down to levels as low as parts per billion (ppb) and even to levels of parts per trillion (ppt).

Diisocyanates can include such as 2,6-tolylene diisocyanate, 2,4-tolylene diisocyanate (TDI), 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI), hexamethylene diisocyanate (HDI), and the like.

15 Dihalohydrocarbons can be generally represented by the formula X-R¹-X where X is a halogen selected from among chlorine, bromine and iodine, preferably chlorine, and R¹ is an alkylene group such as propylene, butylene, pentylene, hexylene, heptylene, octylene and the like, an alkylaryl group such as dimethylenebenzene, dipropylenebenzene and the like. Specific examples of suitable dihalohydrocarbons
20 may include 1,3-dichloropropane, 1,3-dibromopropane, 1,3-diiodopropane, 1,6-dichlorohexane, 1,6-dibromohexane, 1,6-diiodohexane, 1,8-dichlorooctane, 1,8-dibromoocane, 1,8-diiodooctane, 1,4-chloromethylenebenzene, 1,4-bromomethylenebenzene, and 1,4-iodomethylenebenzene.

25 Dihaloacetylhydrocarbons can be generally represented by the formula XOC-R²-COX where X is a halogen selected from among chlorine, bromine and iodine, preferably chlorine, and R² is an alkylene group such as propylene, butylene, pentylene, hexylene, heptylene, octylene and the like, an alkylaryl group such as dimethylenebenzene, dipropylenebenzene and the like. Suitable dihaloacetylhydrocarbons may be generally prepared by chlorination of dibasic acids
30 such as dicarboxylic acids and specific examples of dicarboxylic acids may include

1,4-butanedicarboxylic acid (adipic acid), ortho-benzene dicarboxylic acid (oxalic acid), cis-butenedioic acid (maleic acid), and decanedioic acid (sebacic acid).

Suitable cyclodextrin monomer materials include α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin or substituted α -cyclodextrins, substituted β -cyclodextrins, or substituted γ -cyclodextrins, preferably substituted α -cyclodextrins, substituted β -cyclodextrins, or substituted γ -cyclodextrins. Generally, cyclodextrins are linked D-glucopyranose units, with α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin being composed of 6, 7, or 8 units, respectively, the units linked into a circular arrangement. Accordingly, the internal diameter of each of α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin varies from the others. α -cyclodextrin has a cavity size or internal diameter of about 4.7 to 5.2 Angstroms (A), β -cyclodextrin has an internal diameter of about 6.0 to 6.5 A, and γ -cyclodextrin has an internal diameter of about 7.5 to 8.5 A. Branched cyclodextrin monomer materials may also be employed.

The term "substituted cyclodextrin" refers to a cyclodextrin modified by the addition of other functional groups, e.g., a cyclodextrin wherein a hydrogen atom of one or more primary or secondary hydroxyl groups therein has been substituted by, e.g., a carboxyl group, a carboxyl alkyl group, a carboxylaryl group, an alkyl group, e.g., either a lower alkyl such as a C₁ to C₄ group, i.e., methyl, ethyl, propyl or butyl, or a longer chain aliphatic containing from about 8 to about 22 carbons, a hydroxyalkyl group, a sulfonic group, or an alkylenesulfonic group and the like. Modification of a cyclodextrin can alter the length and size of the internal cavity or alter the chemical compatibility or binding properties of the particular substituted cyclodextrin with a target organic compound.

One manner of preparing a substituted cyclodextrin polymer may be to modify or functionalize a cyclodextrin monomer prior to polymerization of the monomer. Another manner of preparing a substituted cyclodextrin polymer may be to polymerize a cyclodextrin monomer and then to modify or functionalize the resultant cyclodextrin polymer. Preferably, the substituted cyclodextrin monomer is prepared prior to polymerization of the substituted cyclodextrin monomer. One benefit of

tailoring the substituted cyclodextrin functionality may be to alter the retention times of the particular target organic species.

The process of the present invention is characterized by the feature that the initial concentration of the target organic compounds in the aqueous composition is generally relatively low and the final concentration of the target organic compounds after treatment with the cyclodextrin polymers of the present invention is extremely low.

The cyclodextrin polymers and the substituted cyclodextrin polymers of the present invention have been found to be selective for the target organic compounds and can generally effect essentially complete removal of such target organic compounds contained within a sample of water so long as the concentration of organic compounds is not so great to exceed the amount of cyclodextrin polymer material used.

In the process of the present invention, an aqueous composition including a relatively low concentration of target organic compounds is contacted with a water insoluble cyclodextrin polymer comprising the reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker selected from among polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons. Asymmetrical crosslinkers may also be employed. Typically, the process is carried out under conditions such as at temperatures and for periods of time sufficient to reduce the amount of target organic compounds to a preselected level. The entire operation can be carried out at ambient conditions in which case complexation of the target organic compounds is fairly rapid, and contact times between the water insoluble cyclodextrin polymer and the aqueous composition can be as short as about five seconds or less. Increasing the contact time has no detrimental effect on the process and may in fact increase removal efficiency of the target organic compounds. There is a tradeoff between the process conditions and the amount of water insoluble cyclodextrin polymer used. There is a general stoichiometric reaction between cyclodextrins and target organic compounds. The reaction is first order, i.e., the rate correlates with concentration and surface area. Increasing the surface area or organic concentration will increase reaction rate.

Increasing temperature will also increase the reaction rate of removal of organics. Thus, if complexation is inhibited by rapid contact rates, high temperatures or when purifying an aqueous stream containing high hydrocarbon levels, increasing the amount of water insoluble cyclodextrin polymer generally increases removal
5 efficiency of the target organic compounds.

The process of the present invention can be conducted by using a powder of the water insoluble cyclodextrin polymer where such powder is supported in a packed column, cartridge, or bed through which the aqueous composition is passed at a suitable rate to effect removal of the target organic compounds. In another
10 embodiment of the process of the invention, a larger piece (as opposed to a powder) of the water insoluble cyclodextrin polymer, e.g., a piece having dimensions of at least about one quarter inch by about one quarter inch by about one quarter inch, or a spherical piece having a diameter of at least about one quarter inch, can be placed in contact with a quantity of water containing a undesirable amount of the target organic
15 compounds. The specific size of the larger piece is not critical and smaller pieces, greater than a typical powder, can be used singly or in combination with other small pieces to extract target organic compounds from a water sample such as a well and the like. Generally, such an undesirable amount of the target organic compounds is an amount exceeding some defined level such as levels set by agencies such as the
20 United States Environmental Protection Agency (EPA). Generally, the concentration of the target organic compounds will normally be reduced to a level which is prescribed for such pollutants or to a level lower than present conventional detection limits. In yet another embodiment of the process of the invention, a thin film of the water insoluble cyclodextrin polymer can be formed on a support substrate such as a
25 glass substrate, or on beads, and the supported thin film of the water insoluble cyclodextrin polymer contacted with the aqueous stream including the target organic compounds. Such a thin film can typically be of a thickness from about 0.01 microns to about 5 millimeters. Hollow fibers of the cyclodextrin polymer may also be employed.

After separation of the target organic compounds from an aqueous composition by the water insoluble cyclodextrin polymer, the target organic compounds can be separated from the water insoluble cyclodextrin polymer by extraction with a suitable extraction agent or solvent. Suitable extraction agents or solvents can include
5 alcohols such as methanol, ethanol and the like.

Among the various organic compounds that can be target materials for removal from aqueous streams are included aromatic compounds, e.g., benzene, toluene, xylene and the like, polyaromatic compounds including compounds with fused ring structures containing between about two and ten rings, some or all of which are
10 benzene rings, e.g., naphthalenes, indenes, anthracenes, phenanthrenes, fluorenes, acenaphthenes, benzantracenes, perylenes, tetracenes, pyrenes, benzopyrenes, benzoperylenes, and the like, oxygen-containing organic compounds, e.g., methanol, acetone, dimethyl sulfoxide, dimethyl formamide, tetrahydrofuran and the like, halogenated, e.g., brominated or chlorinated, hydrocarbons, e.g., chloroform, carbon
15 tetrachloride, methylene chloride, trichloroethane, tetrachloroethene, dichloroethylene, trichloroethylene, and the like, and nitro-containing compounds, e.g., para-nitrophenol, nitrobenzene, dinitrobenzene, trinitrobenzene, hexanitrobenzene, nitrotoluene, dinitrotoluene and the like. Clean-up of explosive materials may be carried out with the polymer materials of this invention as such
20 explosive materials are generally nitro-containing organic compounds.

The ability of the present cyclodextrin polymers to serve as separation materials can be compared with other conventional separation type materials such as activated carbon and zeolites (molecular sieves). The following table shows a comparison of a diisocyanate crosslinked β -cyclodextrin polymer with para-nitrophenol as the target
25 organic.

TABLE 1

characteristic of separation material	Type of separation material		
	CD polymer	activated carbon	zeolite (3A)
Pore diameter (\AA) *	7-9	--	3
Surface area (square meters per gram)	1.7-1.9	750	--
Binding (Formation) constants with organic material	$6.9 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$	$1.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$	$\approx 0.0 \text{ M}^{-1}$
Total absorbance of organic material (Loading level)	22 mg/gram	58 mg/gram	≈ 0.0
Effective clean-up limits in water (equilibrium concentration)	$\approx 3.0 \text{ ppt}$	$\approx 1.3 \text{ ppm}$	--
Leachability of organic material in water	No	Yes	Yes
Formability into a thin film or membrane	Yes	No	No
Absorption of water in air	No	19.6 mg/hr.g	Yes

*Figure 3 shows the plot of the critical dimension (largest) of various sized organic materials against loading of the cyclodextrin polymer with an estimation of pore size based on the size of the organic materials actually loaded into the polymer.

5 It can be seen that the cyclodextrin polymer can lower the concentration of some organic materials to as low as about 3 parts per trillion (ppt), far lower than a conventional separation material of activated carbon at about 1.3 parts per million (ppm). Activated carbon is often used in typical pump and treat systems for groundwater contamination. While activated carbon has a higher loading capacity at 10 58 milligrams per gram than the cyclodextrin polymer, the activated carbon can be leached by additional water to contaminate further water whereas the cyclodextrin polymer will bind the target organic until eluation with some non-aqueous solvent such as ethanol.

In addition to the use of the present water insoluble cyclodextrin polymers as separation 15 materials for selected organic compounds, it has been found that the reaction product (often

referred to as a complexation product) of certain organic compounds with the water insoluble cyclodextrin polymer can have nonlinear optical properties such that the reaction product can be characterized as an organic nonlinear optical material. Optical quality thin films can be prepared from the water insoluble cyclodextrin polymers of the present invention. Such thin
5 films can then absorb organic chromophores from water. Some chromophores can be nonlinear optical materials, typically for polar molecules. Among suitable chromophores may be included 4-nitrophenol, 4-nitrostyryl-4'-phenol, 4-hydroxylstilbazole, and 4-hydroxylstilbazolium iodide. Such polar molecules will have a preferential orientation inside
10 the cavity of a cyclodextrin material since the polar nature of the water-polymer interface will generally cause the chromophore to orient prior to entering the polymeric matrix. Then, once the chromophore enters the solid cyclodextrin polymer material, the chromophores retain the alignment and can possess second order nonlinear optical properties. Organic nonlinear optical materials offer potential for use in integrated optical devices.

The present invention is more particularly described in the following examples which are
15 intended as illustrative only, since numerous modifications and variations will be apparent to those skilled in the art.

EXAMPLE 1

To 2.0 grams (g) of dried β -cyclodextrin (β -CD) in 10 milliliters (ml) of dried
20 dimethylformamide (DMF), 1,6-diisocyanatohexane (HDI) was added dropwise with vigorous stirring. The total volume of HDI added was 2.5 ml. Under a nitrogen atmosphere, the solution was heated at 80°C for 16 hours. A polymeric material was then recovered from the solution as a clear, transparent solid. Residual DMF was removed by heating under vacuum at 80°C for 24 hours. The resultant product was a polymeric cyclodextrin solid
25 which could easily be ground into a powder.

EXAMPLE 2

To 2.0 g of dried α -cyclodextrin (α -CD) in 10 ml of dried DMF, 1,6-diisocyanatohexane (HDI) was added dropwise with vigorous stirring. The total volume of HDI added was 2.5
30 ml. Under a nitrogen atmosphere, the solution was heated at 80°C for 16 hours. A polymeric

material was then recovered from the solution as a clear, transparent solid. Residual DMF was removed by heating under vacuum at 80°C for 24 hours. As in example 1, the resultant product was a polymeric cyclodextrin solid which could easily be ground into a powder.

5

EXAMPLE 3

To 2.0 g of dried β -cyclodextrin (β -CD) in 10 ml of dried DMF, toluene 2,4-diisocyanate (TDI) was added dropwise with vigorous stirring. The total volume of TDI added was 2.5 ml. Under a nitrogen atmosphere, the solution was heated at 80°C for 16 hours. A polymeric material was then recovered from the solution as a clear, transparent solid. Residual DMF 10 was removed by heating under vacuum at 80°C for 24 hours. As in example 1, the resultant product was a polymeric cyclodextrin solid which could easily be ground into a powder.

EXAMPLE 4

To 2.0 g of dried α -cyclodextrin (α -CD) in 10 ml of dried DMF, toluene 1,6-diisocyanate (TDI) was added dropwise with vigorous stirring. The total volume of TDI added was 2.5 ml. Under a nitrogen atmosphere, the solution was heated at 80°C for 16 hours. A polymeric material was then recovered from the solution as a clear, transparent solid. Residual DMF was removed by heating under vacuum at 80°C for 24 hours. As in example 1, the resultant product was a polymeric cyclodextrin solid which could easily be 20 ground into a powder.

EXAMPLE 5

To 2.0 g of dried β -cyclodextrin (β -CD) in 10 ml of dried DMF, 1,6-diisocyanatodecane (DDI) was added dropwise with vigorous stirring. The total volume of DDI added was 2.5 ml. Under a nitrogen atmosphere, the solution was heated at 80°C for 16 hours. A polymeric 25 material was then recovered from the solution as a clear, transparent solid. Residual DMF was removed by heating under vacuum at 80°C for 24 hours. As in example 1, the resultant product was a polymeric cyclodextrin solid which could easily be ground into a powder.

The reactivity of the bi-functional linkers, i.e., the HDI, TDI and DDI was observed to be: TDI>HDI>DDI. The hydrophobicity of the resulting cyclodextrin polymers varied with 30 the bi-functional linker with DDI>HDI>TDI. In each of example 1-5, infrared measurements

indicated that the isocyanato groups had disappeared and peaks corresponding to O-C=O, O=C-NH and NH groups were observed.

EXAMPLE 6

5 A water solution, total volume 4.16 liters, containing about 3×10^{-9} moles per liter (M) of para-nitrophenol was passed through a glass column packed with 0.5858 g of powder of the cyclodextrin polymer from example 1. The powder gradually turned visibly yellow in color from its initial clear, colorless appearance. Retention of para-nitrophenol by the cyclodextrin polymer powder was confirmed. The final solution concentration of para-
10 nitrophenol was measured as 1.44×10^{-10} M. The para-nitrophenol was then separated from the cyclodextrin polymer powder by washing of the cyclodextrin polymer powder with ethanol. The non-covalent binding of the para-nitrophenol to the cyclodextrin polymer powder allowed the separation of the para-nitrophenol from the cyclodextrin polymer powder by washing with an organic solvent such as ethanol.

15 Formation constants were calculated as 6.93×10^9 M⁻¹ for the HDI- β -CD/para-nitrophenol complex and as 1.64×10^9 M⁻¹ for the TDI- β -CD/ para-nitrophenol complex.

A sample of the resultant product between the HDI- β -CD and the para-nitrophenol was measured and contrasted with a sample of the HDI- β -CD. Measurements for induced circular dichroism are shown in FIG. 1 where solid line 10 shows the plot for the resultant product
20 between the HDI- β -CD and the para-nitrophenol while dashed line 12 shows the plot for the sample of HDI- β -CD. The peak in line 10 at about 400 nanometers (nm) indicates the induced circular dichroism due to complex formation.

EXAMPLE 7

25 A bulk portion of the polymer from example 1 was immersed in a one liter water solution containing about 2×10^{-7} M of para-nitrophenol for one day. The solid polymer (about 0.5 g) became visibly yellow after which it was removed from the solution. The final solution concentration of para-nitrophenol was measured as 1.8×10^{-10} M. The solid was then washed with ethanol whereupon para-nitrophenol was removed from the solid polymer
30 until it again appeared clear and colorless.

EXAMPLE 8

Synthesis of a substituted cyclodextrin was as follows. Dried β -cyclodextrin (1.3476 g; 1.187 mmole) was dissolved in 25 ml of dried DMSO. Sodium hydride (0.1996 g; 8.309 mmole) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 20 minutes. Then the mixture was cooled to 0°C and 1.1797 ml (8.309 mmole) of methyl iodide was added dropwise over a period of 5 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The excess of sodium hydride was decomposed by addition of 20 ml methanol. By pouring the solution into 200 ml of ice water, the product was precipitated from the solution and dried in vacuum for 24 hours.

EXAMPLE 9

The methyl-substituted cyclodextrin was then polymerized with HDI as follows. The methyl substituted β -cyclodextrin monomer from example 8, i.e., CD-OCH₃ (0.5720 g; 0.4587 mmole), was dissolved in 10 ml of dried DMF. Hexane-diisocyanate (HDI) (1.10 ml; 3.67 mmole) was added dropwise to the solution. After the addition of HDI, the mixture was heated up to 85°C and stirred for 2 days. The solvent was removed by distillation in vacuum for 1 day. The dried polymer product was ground into powder.

EXAMPLE 10

A measurement of the binding constant of the polymer from example 9 with toluene was conducted as follows. A standard solution of toluene in ethanol (2.345 x 10⁻³ M) was prepared and calibrated by UV measurements. Absorbance was 0.973 at $\lambda = 262$ nanometers (nm). Exactly 5 ml of this standard toluene solution was diluted to 1000 ml with water in order to obtain a toluene in water solution with a concentration of 4.6939 x 10⁻⁷ M.

Binding or equilibrium constant (K) measurements were as follows. The polymers (0.8292 g for the polymer of example 1 and 0.8751 gram for the polymer of example 9) were each immersed in 1000 ml of the aqueous toluene solution (4.6939×10^{-7} M) and stirred for 1 day. The final toluene concentration in the water 5 was 8.85×10^{-9} M for the polymer of example 1 and 3.76×10^{-9} M for the polymer of example 9, respectively. Then the polymer was filtered off and washed with ethanol. The volume of ethanol was concentrated to around 5 ml.

The equilibrium constants (K) were then calculated with use of the following formula.

10
$$K = 1 / [\text{organic compound}] \text{ M}$$

The concentration of toluene was determined by subtracting the amount of the toluene in the polymer from the initial concentration. The amount of organic in the individual polymers was eluted from the polymer, concentrated in ethanol solution, and 15 measured accurately by UV absorption. The following equilibrium constants were obtained:

	example 1 polymer	example 9 polymer
Final Volume of ethanol	3.9 ml	4.6 ml
UV absorbance (A)	0.049	0.042
20 Equilibrium Constant	$K = 1.13 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$	$2.66 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$

EXAMPLE 11

A measurement of the binding constant of the polymer from example 9 with 25 trichloroethylene (TCE) was conducted as follows. Exactly 2 ml of TCE was added to 1000 ml of water in a separation funnel to make the saturated TCE-H₂O solution. This solution was diluted by taking 20 ml of this saturated water solution from the aqueous phase and diluting to 2000 ml. The TCE concentration of this water solution was calibrated against a standard solution of TCE-hexane using UV absorption at 218 30 nm. The final aqueous concentration of TCE was determined to be 7.589×10^{-8} M.

Binding or equilibrium constant (K) measurements were as follows. The polymers (0.8818 g for example 1 polymer; 0.8008 gram for example 9 polymer) were immersed in 2000 ml of the aqueous TCE solution (7.589×10^{-8} M) and stirred for 1 day. The final TCE concentration in the water was found to be 1.05×10^{-9} M

5 for example 1 polymer and 1.58×10^{-10} M for example 9 polymer, respectively.

The equilibrium constants (K) were then calculated as before. The concentration of trichloroethylene was determined by subtracting the amount of the trichloroethylene in the polymer from the initial concentration. The amount of organic in the individual polymers was eluted from the polymer, concentrated in ethanol solution, and

10 measured accurately by UV absorption. The following equilibrium constants were obtained:

	example 1 polymer	example 9 polymer
Concentration	7.5892×10^{-8} M	7.5892×10^{-8} M
of initial TCE solution		
15 Final Volume of ethanol	8.0 ml	5.5 ml
UV absorbance (A)	0.089	0.131
Equilibrium constant	9.52×10^8 M ⁻¹	6.32×10^9 M ⁻¹

EXAMPLE 12

20 An optical quality thin film of a cyclodextrin polymer similar to example 1 was prepared as follows. A flat round aluminum plate (a diameter of 1.3 inches and a thickness of 0.125 inches) was placed in the bottom of a 30-ml Teflon® beaker having a diameter of 1.5 inches. Dried β -cyclodextrin (0.4084 g, 0.360 mmol) was dissolved in 10 ml of dried DMF. Hexane-diisocyanate (0.55 ml; 2.879 mmol) was

25 added into the solution. After stirring, the clear solution was poured into the Teflon® beaker with the aluminum plate as the support for the polymeric film. Then the whole beaker was put into a glass container which had been pre-heated to 60°C. The container was kept in the oil bath at constant temperature 60°C for 1 day. A transparent colorless film with the thickness around 1/16 inches was formed on the

30 aluminum plate.

This optical quality film absorbed para-nitrophenol from a water solution. The para-nitrophenol served as an organic chromophore. These polar molecules are believed to have preferentially oriented themselves inside the cyclodextrin polymer because the polar nature of water-polymer interface causes the chromophore to orient before entering the polymeric matrix. FIG. 2 shows a graph illustrating the second harmonic generation measurement for a free-standing film of the para-nitrophenol complex or reaction product with the diisocyanate crosslinked cyclodextrin polymer. Line 20 shows the results for the para-nitrophenol-cyclodextrin polymer complex, while line 22 shows the results for a quartz reference. The results of these measurements demonstrate that chromophore-cyclodextrin polymer complexes can have second order nonlinear optical properties.

EXAMPLE 13

Dried gamma-cyclodextrin (2.0 g) was added to 20 ml of dried DMF, then 1,6-diisocynatohexane (2.2 ml) was added dropwise with vigorous stirring. Under a nitrogen atmosphere, the solution was heated at 85°C for 1 day. A polymeric material was then recovered from the solution as a clear, transparent solid. Residual DMF was removed by heating under vacuum at 80° C for 24 hours. The resultant product was a polymeric cyclodextrin solid which can be easily ground into powder.

EXAMPLE 14

A measurement of the binding constant of the polymer from example 1 with methyl-nitrophenol (MNP) was conducted as follows. MNP (0.0034 g) was dissolved in 100 ml deionized water, and diluted at 5000 times to make a 4.4404×10^{-8} M solution. Polymer from example 1 (0.5867 g) was added to 1000 ml of the above solution. After 1 day, the yellow polymer was filtered off and washed with ethanol.

Initial concentration of MNP 4.4404×10^{-8} M
Final volume of ethanol 4.0 ml
UV absorbance (A) 0.1702
Equilibrium Constant (K) $8.47 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$

5

EXAMPLE 15

Dimethyl-nitrophenol (DMNP) (0.0047 g) was dissolved in 250 ml deionized water and diluted 1000 times to make a 8.9974×10^{-9} M solution. Polymer from example 1 (0.6435 g) was added into 1000 ml of the above solution. After 1 day, the yellow polymer was filtered off and washed with ethanol.

Initial concentration of DMNP 8.9974×10^{-9} M
Final volume of ethanol 3.8 ml
UV absorbance (A) 0.01414
Equilibrium Constant (K) $1.53 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$

15

EXAMPLE 16

Hydroxybenzosulfonate (HBS) (0.0027 g) was dissolved in 500 ml deionized water and diluted 1000 times to make a 2.3257×10^{-8} M solution. Polymer from example 1 (0.6626 g) was added into 1000 ml of the above solution. After 1 day, the yellow polymer was filtered off and washed with ethanol.

Initial concentration of DMNP 2.3257×10^{-8} M
Final volume of ethanol 4.0 ml
UV absorbance (A) 0.1286
Equilibrium Constant (K) $4.23 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$

25

Additional testing yielded the following data shown in Tables 2 and 3.

TABLE 2

Organics	CD-HDI			Limit in water	CD-TDI	Me-CD-HDI
	K (1/M)	Loading %	Mass Load (mg)		K (1/M)	K (1/M)
4-Nitrophenol	6.9×10^9	86	22	3 ppt	2.2×10^9	
TCE	9.5×10^8	85	19	19 ppt		6.3×10^9
Toluene	1.1×10^8	80	14	0.2 ppb		2.7×10^8
Phenol	8.0×10^7	82	14	0.2 ppb		

TABLE 3

Organics	K (1/M)	Loading %	Mass Loading (mg)	Limit in Water
Methyl-nitrophenol	8.5×10^8	82	23	21 ppt
Dimethyl-nitrophenol	1.5×10^8	82	25	0.1 ppb
2-Nitro-1-naphthol	1.1×10^8	80	28	0.2 ppb
4-Nitrothiophenol	2.7×10^9	85	24	7 ppt
4-Hydroxybenzenesulfonic acid	4.2×10^8	82	29	42 ppt
4-Hydroxy-1-naphthalenesulfonic acid (not stable)	$\sim 1 \times 10^8$			
1,3,6,8-Pyrene-tetra-sulfonic acid	7.0×10^7	54	60	26 ppb

Although the present invention has been described with reference to specific details, it is not intended that such details should be regarded as limitations upon the scope of the invention, except as and to the extent that they are included in the accompanying claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A water insoluble polymeric composition comprising a reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker selected from the group consisting of polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons.

2. The water insoluble polymeric composition of claim 1 wherein said cyclodextrin monomer is selected from the group consisting of α -cyclodextrin, substituted α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, substituted β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin, and substituted γ -cyclodextrin.

3. The water insoluble polymeric composition of claim 1 wherein said polyfunctional crosslinker is a polyisocyanate.

4. The water insoluble polymeric composition of claim 3 wherein said polyisocyanate crosslinker is selected from the group consisting of aromatic diisocyanates and diisocyanatoalkanes.

5. The water insoluble polymeric composition of claim 1 wherein at least one hydroxyl group on said cyclodextrin monomer is substituted with an alkyl group to form one or more alkoxide groups.

6. A process for removing a target organic compound from an aqueous composition comprising:

contacting said aqueous composition containing a target organic compound with a water insoluble cyclodextrin polymer comprising a reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker selected from the group consisting of polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons for time sufficient to form a reaction product between said water insoluble cyclodextrin polymer and said target organic compound whereby the concentration of said target organic compound in said aqueous composition is reduced.

7. The process of claim 6 wherein said water insoluble cyclodextrin polymer is contacted with said aqueous composition by passing said aqueous composition through a fixed bed of particles of said water insoluble cyclodextrin polymer.

8. The process of claim 6 wherein said water insoluble cyclodextrin polymer contacted with said aqueous composition is a solid with dimensions of at least about one quarter inch by one quarter inch by one quarter inch.

9. The process of claim 6 wherein said water insoluble cyclodextrin polymer contacted with said aqueous composition is in the form of a porous membrane or hollow fiber.

10. The process of claim 6 wherein said water insoluble cyclodextrin polymer contacted with said aqueous composition is a thin film.

11. The process of claim 7 wherein the fixed bed of particles is in a cartridge.

12. A nonlinear optical material comprising:

a defined substrate;

a thin film of a reaction product between an organic chromophore and a water insoluble cyclodextrin polymeric composition.

13. The nonlinear optical material of claim 12 wherein said water insoluble cyclodextrin polymeric composition is a reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker selected from the group consisting of polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dichloroacetylhydrocarbons.

14. The nonlinear optical material of claim 12 wherein said organic chromophore is selected from the group consisting of 4-nitrophenol, 4-nitrostyryl-4'-phenol, 4-hydroxylstilbazole, and 4-hydroxylstilbazolium iodide.

1/3

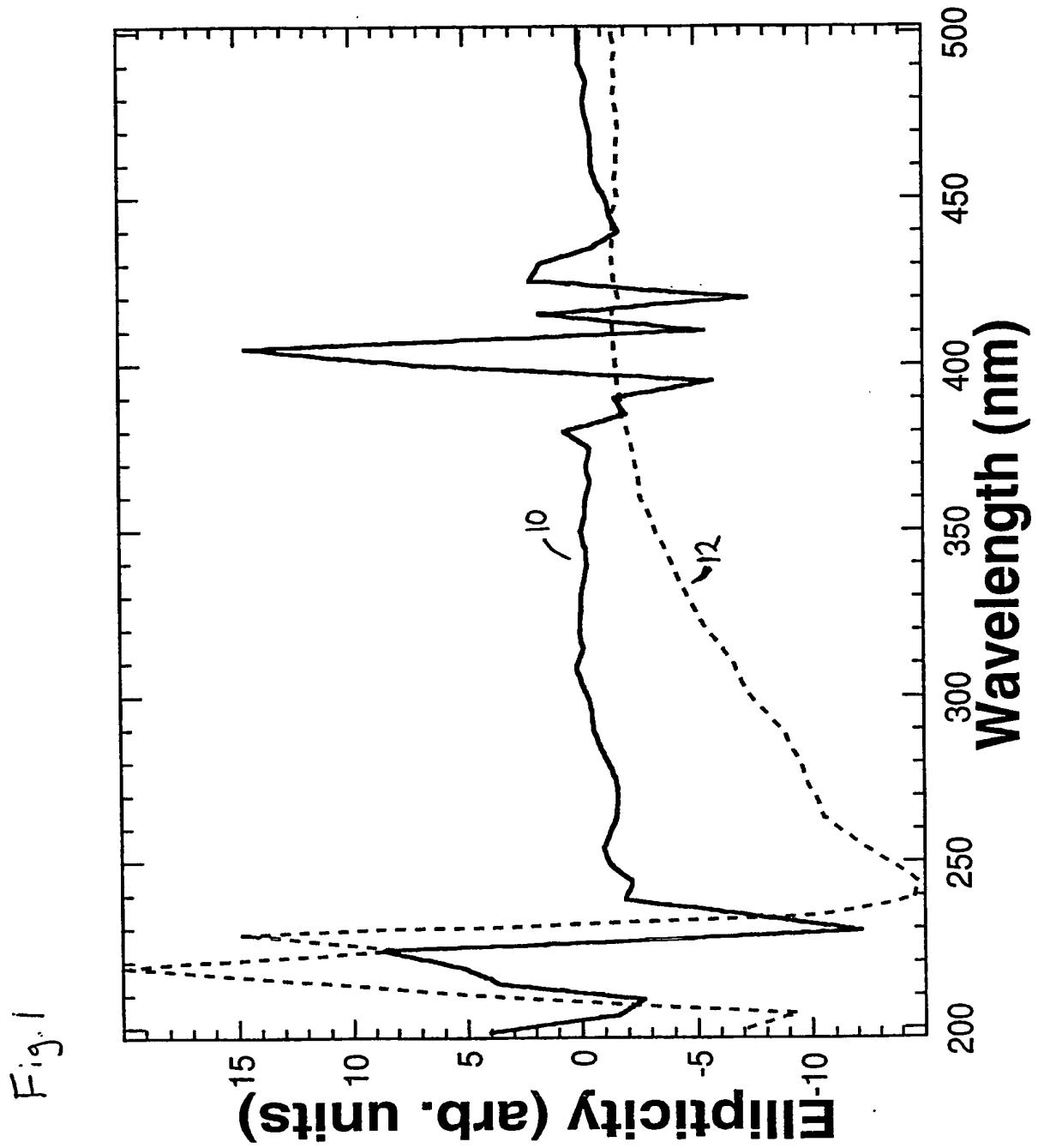


Fig. 2

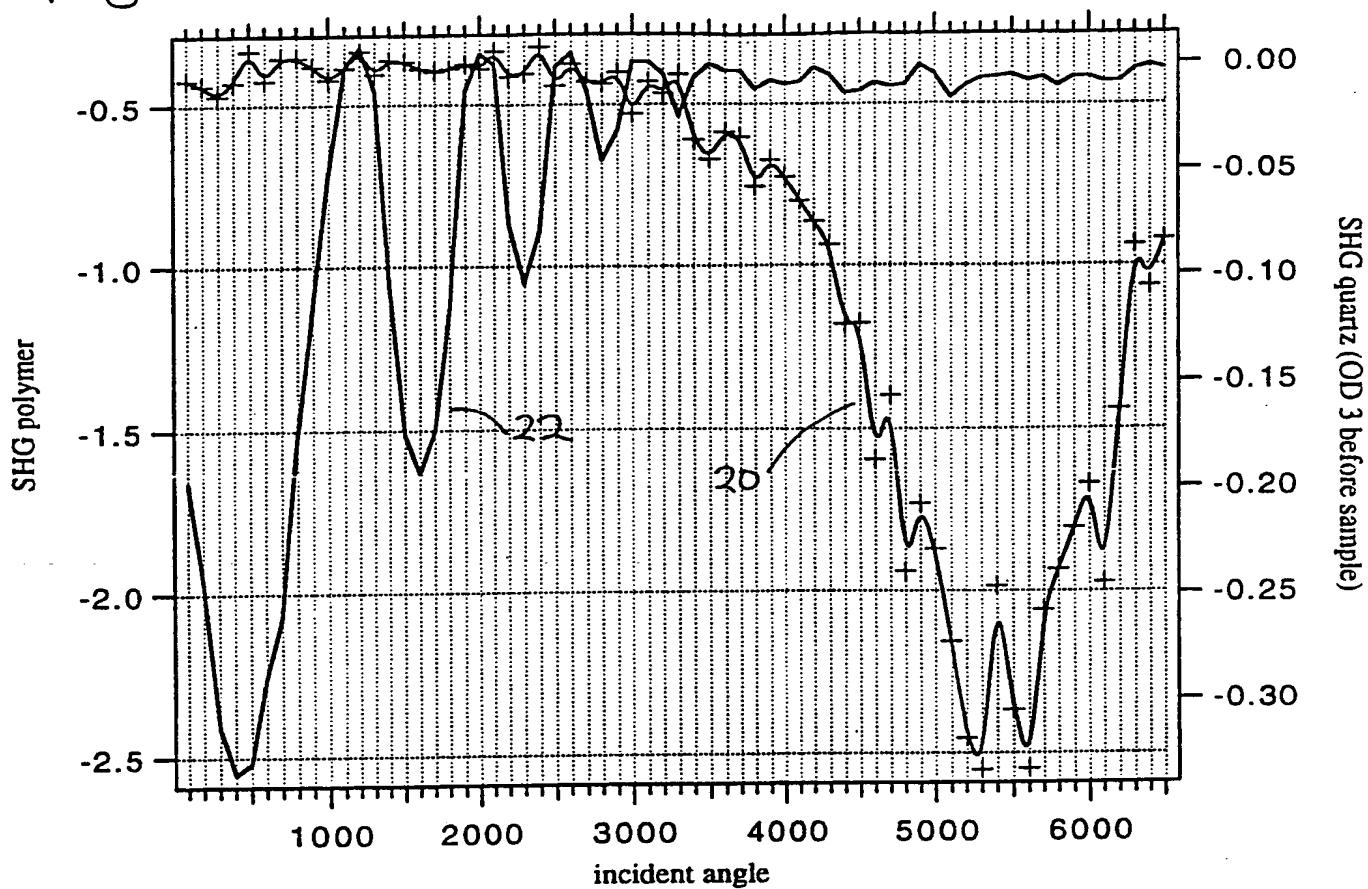
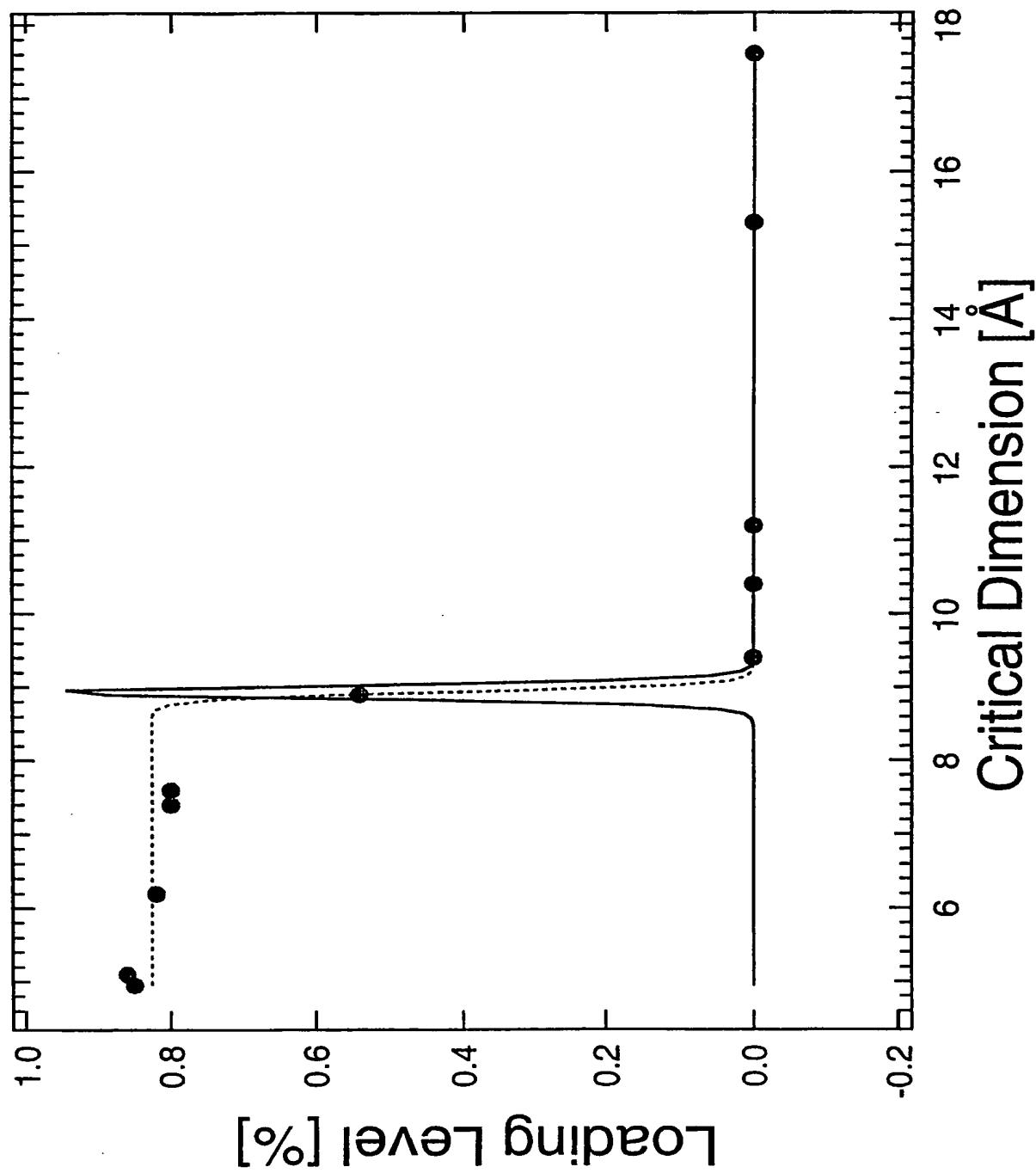


Fig. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US97/21784

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) :B01D 24/00; B32B 09/02; C08B 37/16; C08G 18/06

US CL : 210/767, 807; 428/423.1; 527/300, 301; 528/73, 272; 536/103

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 210/767, 807; 428/423.1; 527/300, 301; 528/73, 272; 536/103

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3,472,835 A (BUCKLER ET AL) 14 OCTOBER 1969, COL. 4-5.	1-4, 6, 7
X	US 4,917,956 A (ROHRBACH) 17 APRIL 1990, COL. 3, LINE 67; COL. 4-6.	1-4, 6, 7, 10
A	US 5,156,918 A (MARKS ET AL) 20 OCTOBER 1992, COL. 4, LINES 45-50.	12-14
X	US 5,208,316 A (YOSHINAGA ET AL) 04 MAY 1993, COL. 32, COL. 48.	1-7,9-11
—		—
Y		8

 Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	*T*	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*X*	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
E earlier document published on or after the international filing date	*Y*	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*&*	document member of the same patent family
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search

02 FEBRUARY 1998

Date of mailing of the international search report

13 MAR 1998

Name and mailing address of the ISA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

RACHEL GORR

Telephone No. (703) 308-0661



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : B01D 24/00, B32B 9/02, C08B 37/16, C08G 18/06		A1	(11) International Publication Number: WO 98/22197 (43) International Publication Date: 28 May 1998 (28.05.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/21784		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 21 November 1997 (21.11.97)			
(30) Priority Data: 60/031,645 22 November 1996 (22.11.96) US			
(71) Applicant (for all designated States except US): THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA [US/US]; Business and Patent Law, Mail Stop D412, Los Alamos, NM 87545 (US).			
(71)(72) Applicants and Inventors: MA, Min [CN/US]; 4117B Arizona Avenue, Los Alamos, NM 87544 (US). LI, DeQuan [CN/US]; 810 Tiffany Court, Los Alamos, NM 87544 (US).			
(74) Agents: COTTRELL, Bruce, H. et al.; Los Alamos National Laboratory, MS D412, P.O. Box 1663, Los Alamos, NM 87545 (US).			

(54) Title: CYCLODEXTRIN POLYMER SEPARATION MATERIALS

(57) Abstract

A water insoluble polymeric composition which is a reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker from the group of polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons is disclosed together with a process for removing a target organic compound from an aqueous composition including contacting the aqueous composition containing a target organic compound with a water insoluble cyclodextrin polymer which is the reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker from the group of polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons for time sufficient to form a reaction product between the water insoluble cyclodextrin polymer and the target organic compound whereby the concentration of the target organic compound in the aqueous composition is reduced. Organic chromophores added to the water insoluble cyclodextrin polymers can provide organic nonlinear optical materials.

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	ML	Mali	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	MN	Mongolia	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MR	Mauritania	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexico	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NL	Netherlands	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norway	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	PL	Poland		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
CZ	Czech Republic	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
DK	Denmark	LR	Liberia	SG	Singapore		

CYCLODEXTRIN POLYMER SEPARATION MATERIALS

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/031,645 filed November 22, 1996.

5

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to cyclodextrin polymer materials and to the use of such cyclodextrin polymer materials as separation materials for separation or removal of, e.g., organic contaminants from aqueous compositions. More particularly, the 10 present invention relates to water insoluble cyclodextrin polymer materials. This invention is the result of a contract with the Department of Energy (Contract No. W-7405-ENG-36).

BACKGROUND OF THE INVENTION

Various cyclodextrin polymers are known. Cserhati et al., *Anal. Chim. Acta*, vol.

15 279, pp. 107-113, 1993, describe monomer β -cyclodextrin polymerized on the surface of silica particles for use in a liquid chromatographic column and the retention characteristics of such a column with various ring-substituted phenol derivatives.

Cserhati, *Anal. Chim. Acta*, vol. 292, pp. 17-22, 1994, describes a water insoluble β -cyclodextrin polymer formed by crosslinking β -cyclodextrin monomers with

20 epichlorohydrin and ethyleneglycolbis(epoxypropyl ether). The resultant polymer was ground into a powder and thin layer chromatography plates were prepared with the powder. Binding properties of this β -cyclodextrin polymer with various esters of 3,5-dinitrobenzoic acid were studied. Kutner, *Electrochimica Acta*, vol. 37, no. 6, pp. 1109-1117, 1992, describes α -cyclodextrin polymer films formed by crosslinking of a 25 soluble α -cyclodextrin polymer (partially crosslinked with 1-chloro-2,3-epoxypropane) with glutaric aldehyde. The polymer films were studied in conjunction with a 4-nitrophenol/4-nitrophenolate guest system. Zhao et al., *Reactive Polymers*, vol. 24, pp. 9-16, 1994, describe β -cyclodextrin immobilized onto

crosslinked styrene/divinylbenzene copolymer to form a β -cyclodextrin polymeric 30 adsorbent. This adsorbent demonstrated apparent inclusion ability for isomeric

compounds such as 2- and 4-nitro-substituted aromatic compounds, e.g., 2-nitrophenol, 4-nitrophenol and 2,4-dinitrophenol.

Additionally, the use of cyclodextrin derivatives for adsorption or extraction of certain organic materials is known. For example, U.S. Patent No. 5,190,663 uses cyclodextrin anchored to a water insoluble substrate or carrier particle to remove dissolved polynuclear aromatic hydrocarbons from an aqueous composition. U.S. Patent No. 5,425,881 uses aqueous solutions of cyclodextrins or cyclodextrin derivatives in extraction of an organic pollutant from contaminated soil and also describes water soluble cyclodextrin polymers wherein the cyclodextrin is crosslinked with epichlorohydrin or isocyanate.

Despite the previous work in the areas of cyclodextrin polymers and use of cyclodextrin materials for adsorption or extraction of organic pollutants, the area remains open to continued developments that can open up further opportunities.

It is an object of the present invention to provide water insoluble cyclodextrin polymer materials.

Another object of the invention is to provide water insoluble cyclodextrin polymer materials having a defined nanoporous structure.

It is a further object of the invention to provide separation materials of water insoluble cyclodextrin polymers for the separation of selected target organic compounds, e.g., organic pollutants or contaminants, from aqueous compositions.

It is a still further object of the invention to provide a process for separating target organic compounds, e.g., organic pollutants or contaminants, from an aqueous composition by contact with the presently disclosed water insoluble cyclodextrin polymer materials.

25 SUMMARY OF THE INVENTION

To achieve the foregoing and other objects, and in accordance with the purposes of the present invention, as embodied and broadly described herein, the present invention provides a water insoluble polymeric composition comprising a reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker selected from the

group consisting of polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons.

The present invention further provides a process for removing a target organic compound from an aqueous composition comprising contacting said aqueous composition containing a target organic compound with a water insoluble cyclodextrin polymer comprising a reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker selected from the group consisting of polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons for time sufficient to form a reaction product between said water insoluble cyclodextrin polymer and said target organic compound whereby the concentration of said target organic compound in said aqueous composition is reduced.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIGURE 1 is a graph showing induced circular dichroism of a cyclodextrin polymer complex with para-nitrophenol.

FIGURE 2 is a graph showing a second harmonic generation signal versus incident angle.

FIGURE 3 is a graph showing estimation on pore size by plotting actual loading of various organic materials having varying critical or maximum dimensions.

DETAILED DESCRIPTION

The present invention is concerned with cyclodextrin polymers and to the use of such cyclodextrin polymers as separation materials for separating selected organic materials from aqueous streams or compositions.

The cyclodextrin polymers of the present invention are generally formed by the reaction of a suitable cyclodextrin monomer with a polyfunctional crosslinking agent. The crosslinking agent may generally be an aromatic, an aliphatic or a cycloaliphatic polyfunctional crosslinking agent. Suitable polyfunctional crosslinking agents can include diisocyanates, polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons. In addition, the polyfunctional crosslinking agent of the present invention can include asymmetric crosslinking agents containing different linking functionalities from among the functionalities of isocyanate, halo, or

haloacetyl, on the linking molecule, e.g., at the ends of the molecule. An example of such a suitable asymmetric crosslinking agent may be 4-isocyanatobenzoyl chloride and the like. Preferably, the polyfunctional crosslinking agents include at least one isocyanate group or functionality.

5 The cyclodextrin polymers of this invention are characterized as water insoluble. The term "water insoluble" is a relative term and as used herein generally refers to materials having a solubility in water of no greater than about 0.01 grams per gram of water. Further, the cyclodextrin polymers of this invention can have a nanoporous structure capable of absorbing selected target organic compounds from within
10 aqueous streams, solutions or compositions down to levels as low as parts per billion (ppb) and even to levels of parts per trillion (ppt).

Diisocyanates can include such as 2,6-tolylene diisocyanate, 2,4-tolylene diisocyanate (TDI), 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI), hexamethylene diisocyanate (HDI), and the like.

15 Dihalohydrocarbons can be generally represented by the formula X-R¹-X where X is a halogen selected from among chlorine, bromine and iodine, preferably chlorine, and R¹ is an alkylene group such as propylene, butylene, pentylene, hexylene, heptylene, octylene and the like, an alkylaryl group such as dimethylenebenzene, dipropylenebenzene and the like. Specific examples of suitable dihalohydrocarbons
20 may include 1,3-dichloropropane, 1,3-dibromopropane, 1,3-diiodopropane, 1,6-dichlorohexane, 1,6-dibromohexane, 1,6-diiodohexane, 1,8-dichlorooctane, 1,8-dibromoocetane, 1,8-diiodooctane, 1,4-chloromethylenebenzene, 1,4-bromomethylenebenzene, and 1,4-iodomethylenebenzene.

25 Dihaloacetylhydrocarbons can be generally represented by the formula XOC-R²-COX where X is a halogen selected from among chlorine, bromine and iodine, preferably chlorine, and R² is an alkylene group such as propylene, butylene, pentylene, hexylene, heptylene, octylene and the like, an alkylaryl group such as dimethylenebenzene, dipropylenebenzene and the like. Suitable dihaloacetylhydrocarbons may be generally prepared by chlorination of dibasic acids
30 such as dicarboxylic acids and specific examples of dicarboxylic acids may include

1,4-butanedicarboxylic acid (adipic acid), ortho-benzene dicarboxylic acid (oxalic acid), cis-butenedioic acid (maleic acid), and decanedioic acid (sebacic acid).

Suitable cyclodextrin monomer materials include α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin or substituted α -cyclodextrins, substituted β -cyclodextrins, or substituted γ -cyclodextrins, preferably substituted α -cyclodextrins, substituted β -cyclodextrins, or substituted γ -cyclodextrins. Generally, cyclodextrins are linked D-glucopyranose units, with α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin being composed of 6, 7, or 8 units, respectively, the units linked into a circular arrangement. Accordingly, the internal diameter of each of α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin varies from the others. α -cyclodextrin has a cavity size or internal diameter of about 4.7 to 5.2 Angstroms (A), β -cyclodextrin has an internal diameter of about 6.0 to 6.5 A, and γ -cyclodextrin has an internal diameter of about 7.5 to 8.5 A. Branched cyclodextrin monomer materials may also be employed.

The term "substituted cyclodextrin" refers to a cyclodextrin modified by the addition of other functional groups, e.g., a cyclodextrin wherein a hydrogen atom of one or more primary or secondary hydroxyl groups therein has been substituted by, e.g., a carboxyl group, a carboxyl alkyl group, a carboxylaryl group, an alkyl group, e.g., either a lower alkyl such as a C₁ to C₄ group, i.e., methyl, ethyl, propyl or butyl, or a longer chain aliphatic containing from about 8 to about 22 carbons, a hydroxyalkyl group, a sulfonic group, or an alkylenesulfonic group and the like. Modification of a cyclodextrin can alter the length and size of the internal cavity or alter the chemical compatibility or binding properties of the particular substituted cyclodextrin with a target organic compound.

One manner of preparing a substituted cyclodextrin polymer may be to modify or functionalize a cyclodextrin monomer prior to polymerization of the monomer. Another manner of preparing a substituted cyclodextrin polymer may be to polymerize a cyclodextrin monomer and then to modify or functionalize the resultant cyclodextrin polymer. Preferably, the substituted cyclodextrin monomer is prepared prior to polymerization of the substituted cyclodextrin monomer. One benefit of

tailoring the substituted cyclodextrin functionality may be to alter the retention times of the particular target organic species.

The process of the present invention is characterized by the feature that the initial concentration of the target organic compounds in the aqueous composition is generally relatively low and the final concentration of the target organic compounds after treatment with the cyclodextrin polymers of the present invention is extremely low.

The cyclodextrin polymers and the substituted cyclodextrin polymers of the present invention have been found to be selective for the target organic compounds and can generally effect essentially complete removal of such target organic compounds contained within a sample of water so long as the concentration of organic compounds is not so great to exceed the amount of cyclodextrin polymer material used.

In the process of the present invention, an aqueous composition including a relatively low concentration of target organic compounds is contacted with a water insoluble cyclodextrin polymer comprising the reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker selected from among polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons. Asymmetrical crosslinkers may also be employed. Typically, the process is carried out under conditions such as at temperatures and for periods of time sufficient to reduce the amount of target organic compounds to a preselected level. The entire operation can be carried out at ambient conditions in which case complexation of the target organic compounds is fairly rapid, and contact times between the water insoluble cyclodextrin polymer and the aqueous composition can be as short as about five seconds or less. Increasing the contact time has no detrimental effect on the process and may in fact increase removal efficiency of the target organic compounds. There is a tradeoff between the process conditions and the amount of water insoluble cyclodextrin polymer used. There is a general stoichiometric reaction between cyclodextrins and target organic compounds. The reaction is first order, i.e., the rate correlates with concentration and surface area. Increasing the surface area or organic concentration will increase reaction rate.

Increasing temperature will also increase the reaction rate of removal of organics. Thus, if complexation is inhibited by rapid contact rates, high temperatures or when purifying an aqueous stream containing high hydrocarbon levels, increasing the amount of water insoluble cyclodextrin polymer generally increases removal
5 efficiency of the target organic compounds.

The process of the present invention can be conducted by using a powder of the water insoluble cyclodextrin polymer where such powder is supported in a packed column, cartridge, or bed through which the aqueous composition is passed at a suitable rate to effect removal of the target organic compounds. In another
10 embodiment of the process of the invention, a larger piece (as opposed to a powder) of the water insoluble cyclodextrin polymer, e.g., a piece having dimensions of at least about one quarter inch by about one quarter inch by about one quarter inch, or a spherical piece having a diameter of at least about one quarter inch, can be placed in contact with a quantity of water containing a undesirable amount of the target organic
15 compounds. The specific size of the larger piece is not critical and smaller pieces, greater than a typical powder, can be used singly or in combination with other small pieces to extract target organic compounds from a water sample such as a well and the like. Generally, such an undesirable amount of the target organic compounds is an amount exceeding some defined level such as levels set by agencies such as the
20 United States Environmental Protection Agency (EPA). Generally, the concentration of the target organic compounds will normally be reduced to a level which is prescribed for such pollutants or to a level lower than present conventional detection limits. In yet another embodiment of the process of the invention, a thin film of the water insoluble cyclodextrin polymer can be formed on a support substrate such as a
25 glass substrate, or on beads, and the supported thin film of the water insoluble cyclodextrin polymer contacted with the aqueous stream including the target organic compounds. Such a thin film can typically be of a thickness from about 0.01 microns to about 5 millimeters. Hollow fibers of the cyclodextrin polymer may also be employed.

After separation of the target organic compounds from an aqueous composition by the water insoluble cyclodextrin polymer, the target organic compounds can be separated from the water insoluble cyclodextrin polymer by extraction with a suitable extraction agent or solvent. Suitable extraction agents or solvents can include
5 alcohols such as methanol, ethanol and the like.

Among the various organic compounds that can be target materials for removal from aqueous streams are included aromatic compounds, e.g., benzene, toluene, xylene and the like, polyaromatic compounds including compounds with fused ring structures containing between about two and ten rings, some or all of which are
10 benzene rings, e.g., naphthalenes, indenes, anthracenes, phenanthrenes, fluorenes, acenaphthenes, benzanthracenes, perylenes, tetracenes, pyrenes, benzopyrenes, benzoperylenes, and the like, oxygen-containing organic compounds, e.g., methanol, acetone, dimethyl sulfoxide, dimethyl formamide, tetrahydrofuran and the like, halogenated, e.g., brominated or chlorinated, hydrocarbons, e.g., chloroform, carbon
15 tetrachloride, methylene chloride, trichloroethane, tetrachloroethene, dichloroethylene, trichloroethylene, and the like, and nitro-containing compounds, e.g., para-nitrophenol, nitrobenzene, dinitrobenzene, trinitrobenzene, hexanitrobenzene, nitrotoluene, dinitrotoluene and the like. Clean-up of explosive materials may be carried out with the polymer materials of this invention as such
20 explosive materials are generally nitro-containing organic compounds.

The ability of the present cyclodextrin polymers to serve as separation materials can be compared with other conventional separation type materials such as activated carbon and zeolites (molecular sieves). The following table shows a comparison of a diisocyanate crosslinked β -cyclodextrin polymer with para-nitrophenol as the target
25 organic.

TABLE 1

characteristic of separation material	Type of separation material		
	CD polymer	activated carbon	zeolite (3A)
Pore diameter (\AA) *	7-9	--	3
Surface area (square meters per gram)	1.7-1.9	750	--
Binding (Formation) constants with organic material	$6.9 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$	$1.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$	$\approx 0.0 \text{ M}^{-1}$
Total absorbance of organic material (Loading level)	22 mg/gram	58 mg/gram	≈ 0.0
Effective clean-up limits in water (equilibrium concentration)	$\approx 3.0 \text{ ppt}$	$\approx 1.3 \text{ ppm}$	--
Leachability of organic material in water	No	Yes	Yes
Formability into a thin film or membrane	Yes	No	No
Absorption of water in air	No	19.6 mg/hr.g	Yes

*Figure 3 shows the plot of the critical dimension (largest) of various sized organic materials against loading of the cyclodextrin polymer with an estimation of pore size based on the size of the organic materials actually loaded into the polymer.

It can be seen that the cyclodextrin polymer can lower the concentration of some organic materials to as low as about 3 parts per trillion (ppt), far lower than a conventional separation material of activated carbon at about 1.3 parts per million (ppm). Activated carbon is often used in typical pump and treat systems for groundwater contamination. While activated carbon has a higher loading capacity at 58 milligrams per gram than the cyclodextrin polymer, the activated carbon can be leached by additional water to contaminate further water whereas the cyclodextrin polymer will bind the target organic until eluation with some non-aqueous solvent such as ethanol.

In addition to the use of the present water insoluble cyclodextrin polymers as separation materials for selected organic compounds, it has been found that the reaction product (often

referred to as a complexation product) of certain organic compounds with the water insoluble cyclodextrin polymer can have nonlinear optical properties such that the reaction product can be characterized as an organic nonlinear optical material. Optical quality thin films can be prepared from the water insoluble cyclodextrin polymers of the present invention. Such thin
5 films can then absorb organic chromophores from water. Some chromophores can be nonlinear optical materials, typically for polar molecules. Among suitable chromophores may be included 4-nitrophenol, 4-nitrostyryl-4'-phenol, 4-hydroxylstilbazole, and 4-hydroxylstilbazolium iodide. Such polar molecules will have a preferential orientation inside the cavity of a cyclodextrin material since the polar nature of the water-polymer interface will
10 generally cause the chromophore to orient prior to entering the polymeric matrix. Then, once the chromophore enters the solid cyclodextrin polymer material, the chromophores retain the alignment and can possess second order nonlinear optical properties. Organic nonlinear optical materials offer potential for use in integrated optical devices.

The present invention is more particularly described in the following examples which are
15 intended as illustrative only, since numerous modifications and variations will be apparent to those skilled in the art.

EXAMPLE 1

To 2.0 grams (g) of dried β -cyclodextrin (β -CD) in 10 milliliters (ml) of dried
20 dimethylformamide (DMF), 1,6-diisocyanatohexane (HDI) was added dropwise with vigorous stirring. The total volume of HDI added was 2.5 ml. Under a nitrogen atmosphere, the solution was heated at 80°C for 16 hours. A polymeric material was then recovered from the solution as a clear, transparent solid. Residual DMF was removed by heating under vacuum at 80°C for 24 hours. The resultant product was a polymeric cyclodextrin solid
25 which could easily be ground into a powder.

EXAMPLE 2

To 2.0 g of dried α -cyclodextrin (α -CD) in 10 ml of dried DMF, 1,6-diisocyanatohexane (HDI) was added dropwise with vigorous stirring. The total volume of HDI added was 2.5
30 ml. Under a nitrogen atmosphere, the solution was heated at 80°C for 16 hours. A polymeric

material was then recovered from the solution as a clear, transparent solid. Residual DMF was removed by heating under vacuum at 80°C for 24 hours. As in example 1, the resultant product was a polymeric cyclodextrin solid which could easily be ground into a powder.

5

EXAMPLE 3

To 2.0 g of dried β -cyclodextrin (β -CD) in 10 ml of dried DMF, toluene 2,4-diisocyanate (TDI) was added dropwise with vigorous stirring. The total volume of TDI added was 2.5 ml. Under a nitrogen atmosphere, the solution was heated at 80°C for 16 hours. A polymeric material was then recovered from the solution as a clear, transparent solid. Residual DMF 10 was removed by heating under vacuum at 80°C for 24 hours. As in example 1, the resultant product was a polymeric cyclodextrin solid which could easily be ground into a powder.

EXAMPLE 4

To 2.0 g of dried α -cyclodextrin (α -CD) in 10 ml of dried DMF, toluene 1,6-diisocyanate (TDI) was added dropwise with vigorous stirring. The total volume of TDI added was 2.5 ml. Under a nitrogen atmosphere, the solution was heated at 80°C for 16 hours. A polymeric material was then recovered from the solution as a clear, transparent solid. Residual DMF was removed by heating under vacuum at 80°C for 24 hours. As in example 1, the resultant product was a polymeric cyclodextrin solid which could easily be 20 ground into a powder.

EXAMPLE 5

To 2.0 g of dried β -cyclodextrin (β -CD) in 10 ml of dried DMF, 1,6-diisocyanatodecane (DDI) was added dropwise with vigorous stirring. The total volume of DDI added was 2.5 ml. Under a nitrogen atmosphere, the solution was heated at 80°C for 16 hours. A polymeric material was then recovered from the solution as a clear, transparent solid. Residual DMF 25 was removed by heating under vacuum at 80°C for 24 hours. As in example 1, the resultant product was a polymeric cyclodextrin solid which could easily be ground into a powder.

The reactivity of the bi-functional linkers, i.e., the HDI, TDI and DDI was observed to be: TDI>HDI>DDI. The hydrophobicity of the resulting cyclodextrin polymers varied with 30 the bi-functional linker with DDI>HDI>TDI. In each of example 1-5, infrared measurements

indicated that the isocyanato groups had disappeared and peaks corresponding to O-C=O, O=C-NH and NH groups were observed.

EXAMPLE 6

5 A water solution, total volume 4.16 liters, containing about 3×10^{-9} moles per liter (M) of para-nitrophenol was passed through a glass column packed with 0.5858 g of powder of the cyclodextrin polymer from example 1. The powder gradually turned visibly yellow in color from its initial clear, colorless appearance. Retention of para-nitrophenol by the cyclodextrin polymer powder was confirmed. The final solution concentration of para-
10 nitrophenol was measured as 1.44×10^{-10} M. The para-nitrophenol was then separated from the cyclodextrin polymer powder by washing of the cyclodextrin polymer powder with ethanol. The non-covalent binding of the para-nitrophenol to the cyclodextrin polymer powder allowed the separation of the para-nitrophenol from the cyclodextrin polymer powder by washing with an organic solvent such as ethanol.

15 Formation constants were calculated as 6.93×10^9 M⁻¹ for the HDI- β -CD/para-nitrophenol complex and as 1.64×10^9 M⁻¹ for the TDI- β -CD/ para-nitrophenol complex.

A sample of the resultant product between the HDI- β -CD and the para-nitrophenol was measured and contrasted with a sample of the HDI- β -CD. Measurements for induced circular dichroism are shown in FIG. 1 where solid line 10 shows the plot for the resultant product
20 between the HDI- β -CD and the para-nitrophenol while dashed line 12 shows the plot for the sample of HDI- β -CD. The peak in line 10 at about 400 nanometers (nm) indicates the induced circular dichroism due to complex formation.

EXAMPLE 7

25 A bulk portion of the polymer from example 1 was immersed in a one liter water solution containing about 2×10^{-7} M of para-nitrophenol for one day. The solid polymer (about 0.5 g) became visibly yellow after which it was removed from the solution. The final solution concentration of para-nitrophenol was measured as 1.8×10^{-10} M. The solid was then washed with ethanol whereupon para-nitrophenol was removed from the solid polymer
30 until it again appeared clear and colorless.

EXAMPLE 8

Synthesis of a substituted cyclodextrin was as follows. Dried β -cyclodextrin (1.3476 g; 1.187 mmole) was dissolved in 25 ml of dried DMSO. Sodium hydride (0.1996 g; 8.309 mmole) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 20 minutes. Then the mixture was cooled to 0°C and 1.1797 ml (8.309 mmole) of methyl iodide was added dropwise over a period of 5 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The excess of sodium hydride was decomposed by addition of 20 ml methanol. By pouring the solution into 200 ml of ice water, the product was precipitated from the solution and dried in vacuum for 24 hours.

EXAMPLE 9

The methyl-substituted cyclodextrin was then polymerized with HDI as follows. The methyl substituted β -cyclodextrin monomer from example 8, i.e., CD-OCH₃ (0.5720 g; 0.4587 mmole), was dissolved in 10 ml of dried DMF. Hexane-diisocyanate (HDI) (1.10 ml; 3.67 mmole) was added dropwise to the solution. After the addition of HDI, the mixture was heated up to 85°C and stirred for 2 days. The solvent was removed by distillation in vacuum for 1 day. The dried polymer product was ground into powder.

EXAMPLE 10

A measurement of the binding constant of the polymer from example 9 with toluene was conducted as follows. A standard solution of toluene in ethanol (2.345 x 10⁻³ M) was prepared and calibrated by UV measurements. Absorbance was 0.973 at $\lambda = 262$ nanometers (nm). Exactly 5 ml of this standard toluene solution was diluted to 1000 ml with water in order to obtain a toluene in water solution with a concentration of 4.6939 x 10⁻⁷ M.

Binding or equilibrium constant (K) measurements were as follows. The polymers (0.8292 g for the polymer of example 1 and 0.8751 gram for the polymer of example 9) were each immersed in 1000 ml of the aqueous toluene solution (4.6939 x 10⁻⁷ M) and stirred for 1 day. The final toluene concentration in the water 5 was 8.85 x 10⁻⁹ M for the polymer of example 1 and 3.76 x 10⁻⁹ M for the polymer of example 9, respectively. Then the polymer was filtered off and washed with ethanol. The volume of ethanol was concentrated to around 5 ml.

The equilibrium constants (K) were then calculated with use of the following formula.

10
$$K = 1 / [\text{organic compound}] \text{ M}$$

The concentration of toluene was determined by subtracting the amount of the toluene in the polymer from the initial concentration. The amount of organic in the individual polymers was eluted from the polymer, concentrated in ethanol solution, and 15 measured accurately by UV absorption. The following equilibrium constants were obtained:

	example 1 polymer	example 9 polymer
Final Volume of ethanol	3.9 ml	4.6 ml
UV absorbance (A)	0.049	0.042
20 Equilibrium Constant	$K = 1.13 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$	$2.66 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$

EXAMPLE 11

A measurement of the binding constant of the polymer from example 9 with 25 trichloroethylene (TCE) was conducted as follows. Exactly 2 ml of TCE was added to 1000 ml of water in a separation funnel to make the saturated TCE-H₂O solution. This solution was diluted by taking 20 ml of this saturated water solution from the aqueous phase and diluting to 2000 ml. The TCE concentration of this water solution was calibrated against a standard solution of TCE-hexane using UV absorption at 218 30 nm. The final aqueous concentration of TCE was determined to be 7.589 x 10⁻⁸ M.

Binding or equilibrium constant (K) measurements were as follows. The polymers (0.8818 g for example 1 polymer; 0.8008 gram for example 9 polymer) were immersed in 2000 ml of the aqueous TCE solution (7.589×10^{-8} M) and stirred for 1 day. The final TCE concentration in the water was found to be 1.05×10^{-9} M
5 for example 1 polymer and 1.58×10^{-10} M for example 9 polymer, respectively.

The equilibrium constants (K) were then calculated as before. The concentration of trichloroethylene was determined by subtracting the amount of the trichloroethylene in the polymer from the initial concentration. The amount of organic in the individual polymers was eluted from the polymer, concentrated in ethanol solution, and
10 measured accurately by UV absorption. The following equilibrium constants were obtained:

	example 1 polymer	example 9 polymer
Concentration	7.5892×10^{-8} M	7.5892×10^{-8} M
of initial TCE solution		
Final Volume of ethanol	8.0 ml	5.5 ml
UV absorbance (A)	0.089	0.131
Equilibrium constant	9.52×10^8 M ⁻¹	6.32×10^9 M ⁻¹

EXAMPLE 12

20 An optical quality thin film of a cyclodextrin polymer similar to example 1 was prepared as follows. A flat round aluminum plate (a diameter of 1.3 inches and a thickness of 0.125 inches) was placed in the bottom of a 30-ml Teflon® beaker having a diameter of 1.5 inches. Dried β -cyclodextrin (0.4084 g, 0.360 mmol) was dissolved in 10 ml of dried DMF. Hexane-diisocyanate (0.55 ml; 2.879 mmol) was
25 added into the solution. After stirring, the clear solution was poured into the Teflon® beaker with the aluminum plate as the support for the polymeric film. Then the whole beaker was put into a glass container which had been pre-heated to 60°C. The container was kept in the oil bath at constant temperature 60°C for 1 day. A transparent colorless film with the thickness around 1/16 inches was formed on the
30 aluminum plate.

This optical quality film absorbed para-nitrophenol from a water solution. The para-nitrophenol served as an organic chromophore. These polar molecules are believed to have preferentially oriented themselves inside the cyclodextrin polymer because the polar nature of water-polymer interface causes the chromophore to orient before entering the polymeric matrix. FIG. 2 shows a graph illustrating the second harmonic generation measurement for a free-standing film of the para-nitrophenol complex or reaction product with the diisocyanate crosslinked cyclodextrin polymer. Line 20 shows the results for the para-nitrophenol-cyclodextrin polymer complex, while line 22 shows the results for a quartz reference. The results of these measurements demonstrate that chromophore-cyclodextrin polymer complexes can have second order nonlinear optical properties.

EXAMPLE 13

Dried gamma-cyclodextrin (2.0 g) was added to 20 ml of dried DMF, then 1,6-diisocynatohexane (2.2 ml) was added dropwise with vigorous stirring. Under a nitrogen atmosphere, the solution was heated at 85°C for 1 day. A polymeric material was then recovered from the solution as a clear, transparent solid. Residual DMF was removed by heating under vacuum at 80° C for 24 hours. The resultant product was a polymeric cyclodextrin solid which can be easily ground into powder.

EXAMPLE 14

A measurement of the binding constant of the polymer from example 1 with methyl-nitrophenol (MNP) was conducted as follows. MNP (0.0034 g) was dissolved in 100 ml deionized water, and diluted at 5000 times to make a 4.4404×10^{-8} M solution. Polymer from example 1 (0.5867 g) was added to 1000 ml of the above solution. After 1 day, the yellow polymer was filtered off and washed with ethanol.

Initial concentration of MNP 4.4404×10^{-8} M
Final volume of ethanol 4.0 ml
UV absorbance (A) 0.1702
Equilibrium Constant (K) 8.47×10^8 M⁻¹

5

EXAMPLE 15

Dimethyl-nitrophenol (DMNP) (0.0047 g) was dissolved in 250 ml deionized water and diluted 1000 times to make a 8.9974×10^{-9} M solution. Polymer from example 1 (0.6435 g) was added into 1000 ml of the above solution. After 1 day, the yellow polymer was filtered off and washed with ethanol.

Initial concentration of DMNP 8.9974×10^{-9} M
Final volume of ethanol 3.8 ml
UV absorbance (A) 0.01414
Equilibrium Constant (K) 1.53×10^8 M⁻¹

15

EXAMPLE 16

Hydroxybenzosulfonate (HBS) (0.0027 g) was dissolved in 500 ml deionized water and diluted 1000 times to make a 2.3257×10^{-8} M solution. Polymer from example 1 (0.6626 g) was added into 1000 ml of the above solution. After 1 day, the yellow polymer was filtered off and washed with ethanol.

Initial concentration of DMNP 2.3257×10^{-8} M
Final volume of ethanol 4.0 ml
UV absorbance (A) 0.1286
Equilibrium Constant (K) 4.23×10^8 M⁻¹

25

Additional testing yielded the following data shown in Tables 2 and 3.

TABLE 2

Organics	CD-HDI			Limit in water	CD-TDI K (1/M)	Me-CD-HDI K (1/M)
	K (1/M)	Loading %	Mass Load (mg)			
4-Nitrophenol	6.9×10^9	86	22	3 ppt	2.2×10^9	
TCE	9.5×10^8	85	19	19 ppt		6.3×10^9
Toluene	1.1×10^8	80	14	0.2 ppb		2.7×10^8
Phenol	8.0×10^7	82	14	0.2 ppb		

TABLE 3

Organics	K (1/M)	Loading %	Mass Loading (mg)	Limit in Water
Methyl-nitrophenol	8.5×10^8	82	23	21 ppt
Dimethyl-nitrophenol	1.5×10^8	82	25	0.1 ppb
2-Nitro-1-naphthol	1.1×10^8	80	28	0.2 ppb
4-Nitrothiophenol	2.7×10^9	85	24	7 ppt
4-Hydroxybenzene-sulfonic acid	4.2×10^8	82	29	42 ppt
4-Hydroxy-1-naphthalene-sulfonic acid	$\sim 1 \times 10^8$ (not stable)			
1,3,6,8-Pyrene-tetra-sulfonic acid	7.0×10^7	54	60	26 ppb

Although the present invention has been described with reference to specific details, it is not intended that such details should be regarded as limitations upon the scope of the invention, except as and to the extent that they are included in the accompanying claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A water insoluble polymeric composition comprising a reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker selected from the group consisting of polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons.
2. The water insoluble polymeric composition of claim 1 wherein said cyclodextrin monomer is selected from the group consisting of α -cyclodextrin, substituted α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, substituted β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin, and substituted γ -cyclodextrin.
3. The water insoluble polymeric composition of claim 1 wherein said polyfunctional crosslinker is a polyisocyanate.
4. The water insoluble polymeric composition of claim 3 wherein said polyisocyanate crosslinker is selected from the group consisting of aromatic diisocyanates and diisocyanatoalkanes.
5. The water insoluble polymeric composition of claim 1 wherein at least one hydroxyl group on said cyclodextrin monomer is substituted with an alkyl group to form one or more alkoxide groups.
6. A process for removing a target organic compound from an aqueous composition comprising:
contacting said aqueous composition containing a target organic compound with a water insoluble cyclodextrin polymer comprising a reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker selected from the group consisting of polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dihaloacetylhydrocarbons for time sufficient to form a reaction product between said water insoluble cyclodextrin polymer and said target organic compound whereby the concentration of said target organic compound in said aqueous composition is reduced.

7. The process of claim 6 wherein said water insoluble cyclodextrin polymer is contacted with said aqueous composition by passing said aqueous composition through a fixed bed of particles of said water insoluble cyclodextrin polymer.

8. The process of claim 6 wherein said water insoluble cyclodextrin polymer contacted with said aqueous composition is a solid with dimensions of at least about one quarter inch by one quarter inch by one quarter inch.

9. The process of claim 6 wherein said water insoluble cyclodextrin polymer contacted with said aqueous composition is in the form of a porous membrane or hollow fiber.

10. The process of claim 6 wherein said water insoluble cyclodextrin polymer contacted with said aqueous composition is a thin film.

11. The process of claim 7 wherein the fixed bed of particles is in a cartridge.

12. A nonlinear optical material comprising:

a defined substrate;
style="padding-left: 40px;">a thin film of a reaction product between an organic chromophore and a water insoluble cyclodextrin polymeric composition.

13. The nonlinear optical material of claim 12 wherein said water insoluble cyclodextrin polymeric composition is a reaction product of a cyclodextrin monomer and a polyfunctional crosslinker selected from the group consisting of polyisocyanates, dihalohydrocarbons, and dichloroacetylhydrocarbons.

14. The nonlinear optical material of claim 12 wherein said organic chromophore is selected from the group consisting of 4-nitrophenol, 4-nitrostyryl-4'-phenol, 4-hydroxylstilbazole, and 4-hydroxylstilbazolium iodide.

1/3

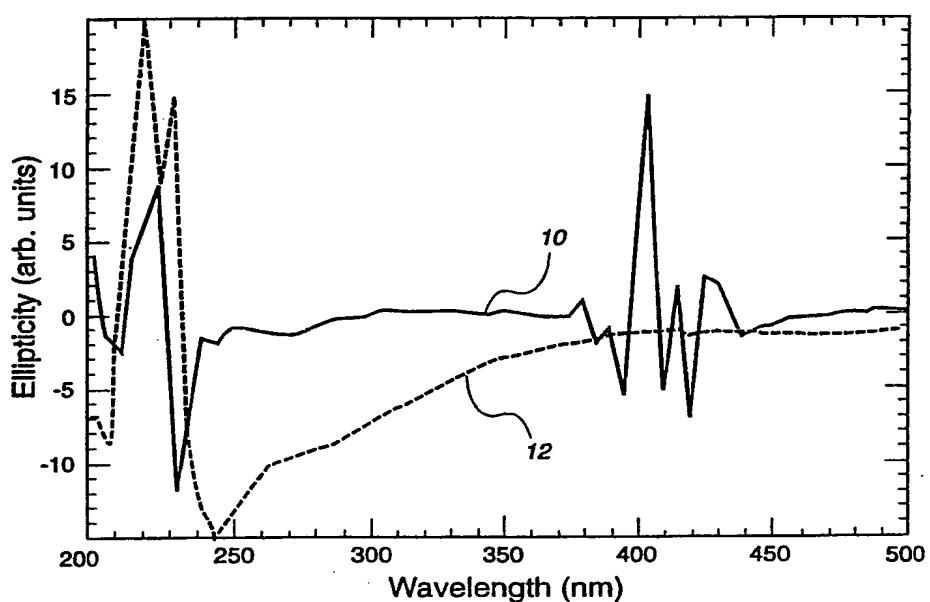


Fig. 1

2 / 3

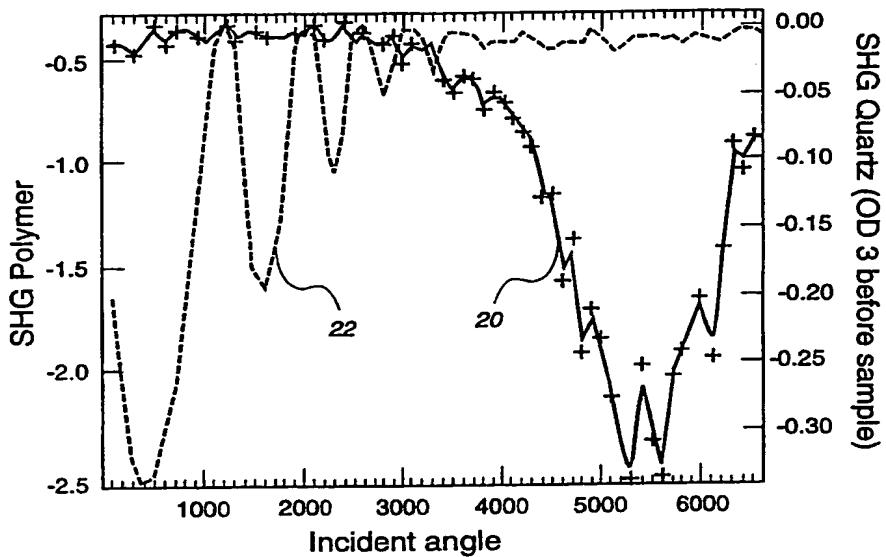


Fig. 2

3/3

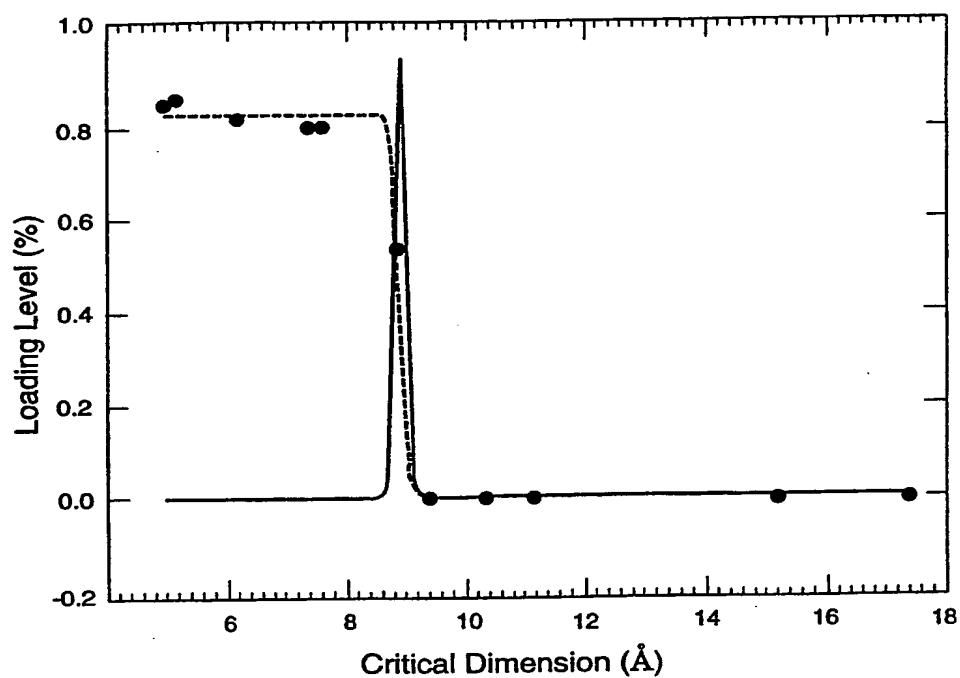


Fig. 3

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US97/21784

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) :B01D 24/00; B32B 09/02; C08B 37/16; C08G 18/06
 US CL : 210/767, 807; 428/423.1; 527/300, 301; 528/73, 272; 536/103

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 210/767, 807; 428/423.1; 527/300, 301; 528/73, 272; 536/103

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3,472,835 A (BUCKLER ET AL) 14 OCTOBER 1969, COL. 4-5.	1-4, 6, 7
X	US 4,917,956 A (ROHRBACH) 17 APRIL 1990, COL. 3, LINE 67; COL. 4-6.	1-4, 6, 7, 10
A	US 5,156,918 A (MARKS ET AL) 20 OCTOBER 1992, COL. 4, LINES 45-50.	12-14
X	US 5,208,316 A (YOSHINAGA ET AL) 04 MAY 1993, COL. 32, COL. 48.	1-7,9-11
—		—
Y		8

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 FEBRUARY 1998

Date of mailing of the international search report

13 MAR 1998

Name and mailing address of the ISA/US
 Commissioner of Patents and Trademarks
 Box PCT
 Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

RACHEL GORR

Telephone No. (703) 308-0661



(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 0 787 744 A1

(12) DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
06.08.1997 Bulletin 1997/32

(51) Int Cl. 6: C08B 37/16

(21) Numéro de dépôt: 97400197.6

(22) Date de dépôt: 28.01.1997

(84) Etats contractants désignés:
CH DE GB IT LI NL SE

• Perly, Bruno
78320 La Verrière (FR)
• Gadelle, Andrée
38330 Montbonnot (FR)

(30) Priorité: 30.01.1996 FR 9601073

(71) Demandeur: COMMISSARIAT A L'ENERGIE
ATOMIQUE
75015 Paris Cédex 15 (FR)

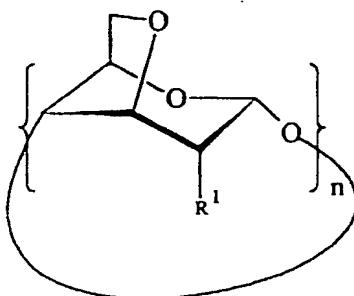
(74) Mandataire: Dubois-Chabert, Guy et al
c/o BREVATOME
25, rue de Ponthieu
75008 Paris (FR)

(72) Inventeurs:
• Baudin, Cécile
75014 Paris (FR)

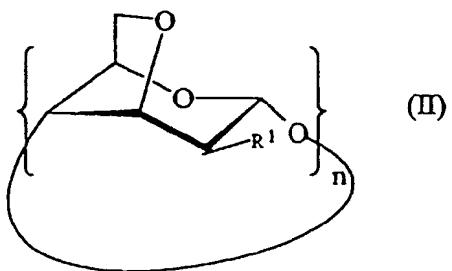
(54) Dérivés substitués des per(3,6-anhydro)cyclodextrines, leur procédé de préparation et leur utilisation pour la séparation d'ions

(57) L'invention concerne des dérivés substitués des per(3,6-anhydro)cyclodextrines, leur procédé de préparation et leur utilisation pour la séparation d'ions.

Ces dérivés répondent à l'une des formules :



(I) et



dans lesquelles les R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent H, un halogène, OH, OR₂, OM, SH, SR², OCOR², NH₂, NR²R³, CONR²R³, CONH₂, CN, COOR², COOH, OSO₂R², N₃ ou R², et n = 5, 6 ou 7, à condition que tous les R¹ ne représentent pas OH.

EP 0 787 744 A1

Description

La présente invention a pour objet des dérivés substitués de cyclodextrines, utilisables en particulier par la complexation sélective d'ions.

De façon plus précise, elle concerne la modification chimique de per(3,6-anhydro)cyclodextrines pour modifier leurs propriétés, en particulier leur sélectivité dans la complexation d'ions.

Les cyclodextrines ou cyclomaltooligosaccharides sont des composés d'origine naturelle formés par l'enchaînement d'unités glucose liés en α -(1,4).

De nombreux travaux ont montré que ces composés pouvaient former des complexes d'inclusion avec des molécules hydrophobes permettant ainsi leur solubilisation dans des milieux aqueux. De nombreuses applications ont été proposées pour tirer profit de ce phénomène, en particulier dans le domaine pharmaceutique, comme il est décrit par D. Duchêne "Pharmaceutical application of cyclodextrins" dans "Cyclodextrins and their industrial uses". D. Duchêne Ed.. Editions de Santé, Paris, 1987, pp 213-257.

Des spécialités pharmaceutiques ont déjà été commercialisées au Japon, en Italie et plus récemment en France, sous forme de complexes dans les cyclodextrines. En France, le premier principe actif mis sur le marché sous la forme d'un complexe d'inclusion dans une cyclodextrine est le piroxicam, anti-inflammatoire commercialisé par Pierre Fabre Médicament, sous le nom de BREXIN®. Parmi les très nombreux dérivés modifiés de ces cyclodextrines, ceux pour lesquels la cavité est retournée sur elle-même présentent des propriétés intéressantes même si leur capacité à inclure des molécules organiques est perdue ou très limitée. Des composés de ce type sont les per(3,6-anhydro)cyclodextrines.

La synthèse de ces peranhydrocyclodextrines a été décrite dès 1991 (Gadelle A. et Defaye J., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., (1991), 30, 78-79 ; Ashton P.R., Ellwood P., Staton I. and Stoddart J.F., Angew. Chem. Int. ed. Engl., (1991) 30, 80-81), et il a été montré que ces dérivés présentent des solubilités intéressantes aussi bien dans l'eau que dans les solvants organiques. Quelques études ultérieures, (Yamamura H. and Fujita K. Chem. Pharm. Bull., (1991) 39, 2505-2508 ; Yamamura H., Ezuka T., Kawase Y., Kawai M., Butsugan Y. and Fujita K., J. Chem. Soc., Chem. Com., (1993) 636-637 ; Yamamura H., Nagaoka H., Kawai M. and Butsugan Y., Tetrahedron Lett. (1995) 36, 1093-1094) ont de plus montré que ces dérivés peranhydro pouvaient complexer des ions avec une sélectivité non négligeable.

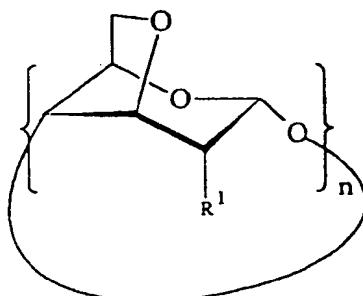
Ashton et al dans J. Org. Chem., 60, 1995, p. 3898-3903 ont décrit la synthèse d'un dérivé de peranhydrocyclodextrine substitué en position 2 par un groupe méthyle.

Toutefois, cette modification chimique n'a pas été effectuée en vue d'optimiser les propriétés de complexation ou de sélectivité des peranhydrocyclodextrines.

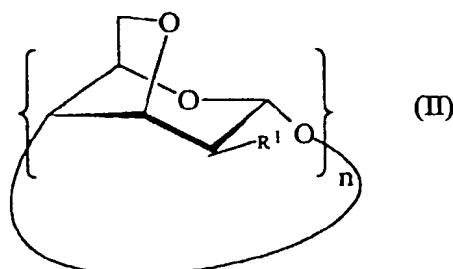
La présente invention a précisément pour objet de nouveaux dérivés de peranhydrocyclodextrines dans lesquels une modification chimique a été effectuée pour modifier leurs propriétés, en particulier leur sélectivité vis-à-vis des ions qu'elles sont susceptibles de complexer.

Selon l'invention, cette modification porte sur les groupes hydroxyle présents sur cette molécule ainsi que sur la configuration du carbone C₂ qui peut être inversée pour conduire à des dérivés de type L-mannose.

Selon l'invention, le dérivé substitué de per(3,6 anhydro)cyclodextrine répond à l'une des formules suivantes :



(I)



(II)

dans lesquelles les R₁ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR², OM, SH, SR², OCOR², NH₂, NR²R³, CONR²R³, CO NH₂ CN, COOR², COOH, OSO₂R², N₃ et R², dans lesquelles R² représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, R³ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et M représente un métal ou un cation monovalent, et n est

égal à 5,6 ou 7, à condition que l'un au moins des R¹ ne soit pas le groupe OH et que R¹ ne soit pas le groupe méthoxy.

Dans ce dérivé, les groupes hydrocarbonés aliphatiques ou aromatiques, susceptibles d'être utilisés pour R² et R³ peuvent être de divers types. Ils sont constitués par une chaîne carbonée dans laquelle certains atomes de carbone peuvent être remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, S et N, et ils peuvent comporter une ou plusieurs insaturations éthyléniques ou acétyléniques. Par ailleurs, le groupe hydrocarboné peut comporter différents substituants, en particulier des groupes fonctionnels ou des atomes d'halogènes. Les groupes hydrocarbonés aromatiques peuvent être constitués par le groupe phényle et le groupe tosyle, éventuellement substitués, par exemple par des groupes alkyle de 1 à 20 atomes de carbone.

Selon un premier mode de réalisation de l'invention tous les R¹ représentent OCOR² avec R² représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, de 1 à 20 atomes de carbone, ou OR² avec R² représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 2 à 20 atomes de carbone.

Selon un second mode de réalisation de l'invention, le dérivé substitué comporte au moins un groupe R¹ constitué par un groupe partant tel qu'un atome d'halogène comme I, Cl, Br ou F, un groupe OSO₂R², N₃ ou OM avec M ayant la signification donnée ci-dessus.

Les dérivés correspondant à ce second mode de réalisation de l'invention sont des produits intermédiaires, utilisables en particulier pour apporter d'autres substituants, qui ne sont pas liés par un atome d'oxygène au cycle glucose ou maltose de la cyclodextrine.

Avantageusement, le groupe partant R¹ répond à la formule OSO₂R² avec R² représentant CF₃ ou



20

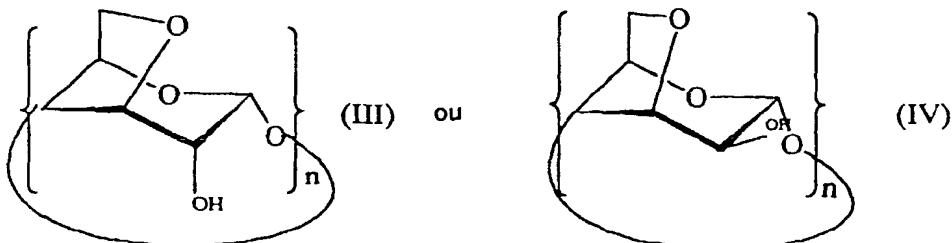
25

Les dérivés de cyclodextrine de l'invention peuvent être préparés par différents procédés.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle au moins l'un des R¹ représente un groupe de formule OR² ou OCOR² avec R² ayant la signification donnée ci-dessus, les autres R¹ représentant OH et n étant égal à 5, 6 ou 7, ceux-ci peuvent être préparés par un procédé consistant à faire réagir une peranhydrocyclodextrine de formule :

30

35



40

dans lesquelles n est égal à 5, 6 ou 7,

avec un composé de formule R²X, R²COX ou (R²CO)₂O dans lequel R² a la signification donnée ci-dessus et X représente un atome d'halogène.

45

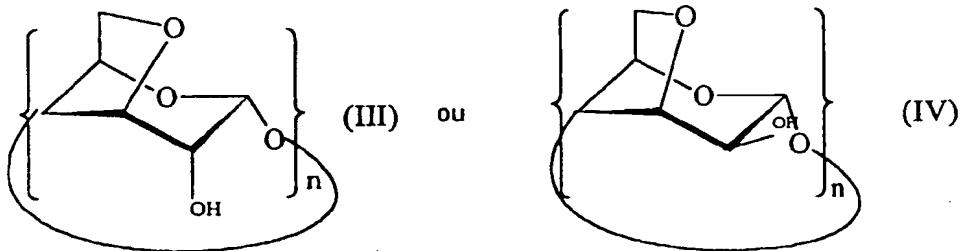
Pour effectuer cette réaction, on utilise la quantité de réactif R²X, R²COX ou (R²CO)₂O correspondant à la quantité stoechiométrique nécessaire pour modifier un ou plusieurs des groupes OH de la cyclodextrine.

50

Lorsque l'on veut préparer un dérivé de cyclodextrine dans lequel l'un au moins des R¹ représente un atome d'halogène ou un groupe de formule SH, SR², NH₂, NR²R³, CONR²R³, CONH₂, CN, COOR², COOH, OSO₂R², N₃ ou R², avec R², R³ et M ayant les significations données ci-dessus, et n est égal à 5, 6 ou 7, on peut effectuer les étapes suivantes :

1) faire réagir une peranhydrocyclodextrine de formule :

55



dans lesquelles n est égal à 5, 6 ou 7, avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s) groupe(s) OH en groupe(s) OM avec M représentant un métal alcalin ;

- 15
- 2) faire réagir la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un chlorure de formule CISO_2R^2 avec R^2 ayant la signification donnée ci-dessus, pour obtenir le dérivé de formule (I) ou (II) dans laquelle l'un au moins des R^1 est un groupe de formule OSO_2R^2 ; et
 - 3) lorsque R^1 doit être différent de OSO_2R^2 , faire réagir le dérivé obtenu dans la deuxième étape avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer OSO_2R^2 par le groupe R^1 voulu.

20

Dans ce procédé on transforme tout d'abord la per(3,6-anhydro)cyclodextrine en alcoolate par action d'hydrure de métal alcalin, puis on convertit cet alcoolate en dérivé comportant un groupe partant de formule OSO_2R^2 , que l'on fait réagir ensuite en une ou plusieurs étapes avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer ce groupe partant par le groupe R^1 voulu.

25

Ainsi, dans le cas où R^1 doit représenter N_3 , on peut faire réagir N_3M et le composé défini en 2). Le composé ainsi obtenu appelé azide peut subir une hydrogénéation catalytique ou être traité en présence d'ammoniac NH_3 , on obtient ainsi le produit où R^1 doit représenter NH_2 .

Le produit où R^1 doit représenter NR^2R^3 est obtenu en faisant réagir le composé défini en 2) sur le composé NHR^2R^3 .

Dans le cas où R^1 doit représenter un atome d'halogène X, on peut faire réagir le composé défini en 2) avec X.

30

Le composé ainsi obtenu ($\text{R}^1 = \text{X}$) peut réagir avec HS^- ou R^2S^- pour donner un composé où R^1 représentera SH ou SR².

Le composé où R^1 représente un halogène peut réagir avec R_2^1LiCu (R^1 représente un groupe hydrocarboné) pour donner un composé final où R^1 représente alors un groupe hydrocarboné.

35

De même, le composé où R^1 représente un halogène peut réagir avec CN^- pour donner un composé final où R^1 représentera CN.

De même, le composé où R^1 représente CN peut par hydrolyse ménagée donner un composé où R^1 représentera CONH₂. Le composé où R^1 représente CN peut par hydrolyse complète donner un composé où R^1 représentera COOH.

Le composé où R^1 représente COOH peut par estérification donner un composé où R^1 représentera COOR².

40

Le composé où R^1 représente COOH peut réagir sur NHR^2R^3 en présence de DCC (dicyclohexylcarbodiimine) pour donner un composé où R^1 représentera NR²R³.

Pour préparer les dérivés de formule (I) ou (II) dans laquelle l'un au moins des R^1 représente un atome d'hydrogène, on peut soumettre une peranhydrocyclodextrine de formule (III) ou (IV) à une réduction, par exemple au moyen de AlLiH_4 pour remplacer les groupes OH par H.

45

Pour préparer les dérivés de formule (I) ou (II) dans laquelle l'un au moins des R^1 représente OM, on peut faire réagir une peranhydrocyclodextrine de formule (III) ou (IV) avec un hydrure métallique HM.

Les dérivés de cyclodextrine de l'invention présentent de nombreux avantages. En particulier lorsqu'ils sont per-substitués, c'est-à-dire lorsque tous les R^1 sont différents du groupe OH, on a des dérivés qui présentent une bonne solubilité dans les solvants organiques tels que le chloroforme, l'acétone, le tétrahydrofurane etc. Cette solubilité est intéressante pour des applications en séparation ionique car elle permet de réaliser la séparation par des procédés d'échanges liquide-liquide qui sont bien connus dans la technique.

Par ailleurs, la possibilité d'introduire un ou plusieurs groupes chimiques particuliers permet de construire sur mesure des agents complexants pour des ions très divers. Cette facilité est de plus amplifiée par le fait que les trois cyclodextrines naturelles qui peuvent être utilisées comme matière de base, ont des diamètres de cavité différents qui peuvent apporter une sélection supplémentaire en rapport avec la taille des ions à séparer.

55

Les produits de départ de formules (III) ou (IV) utilisés dans l'invention peuvent être préparés par des procédés classiques tels que ceux décrits dans les articles précités de Gadelle A. et al. et de Ashhton P. R. et al.

L'invention a encore pour objet un procédé de séparation d'ions présents dans une solution aqueuse, qui consiste à mettre en contact la solution avec un dérivé de cyclodextrine conforme à l'invention pour complexer cet ion et le

séparer de la solution sous forme de complexe de cyclodextrine.

Pour réaliser la mise en contact, on peut dissoudre le dérivé de cyclodextrine dans un solvant organique immiscible avec la solution aqueuse, par exemple dans du chloroforme.

Les ions susceptibles d'être séparés de cette façon sont en particulier les ions de métaux alcalins, les actinides, les lanthanides et certains métaux polluants tels que le plomb, le mercure, le cobalt ou le strontium.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples qui suivent, donnés à titre illustratif et non limitatif, en référence au dessin annexé sur lequel :

- les figures 1a, 1b, 1c et 1d sont des spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton du dérivé de l'exemple 1 seul (a) ou en présence de 10 mmol/L de NaCl(b) NH₄Cl(c) ou KCl (d) ;
- la figure 2 est un spectre RMN du proton du dérivé de cyclodextrine préparé dans l'exemple 2 ; et
- la figure 3 est une représentation schématique des taux de complexation (en %) de différents ions par la peranhydrocyclodextrine de départ et par le dérivé de l'exemple 1.

EXEMPLE 1

Synthèse de l'hexakis(3,6 anhydro-2-O-acétyl)cyclomaltohexaose

Ce dérivé répond à la formule (I) donnée ci-dessus dans laquelle tous les R¹ représentent OCOCH₃ et n est égal à 6.

On dissout 200 mg (0,23 mmol) d'hexakis(3,6-anhydro)cyclomaltohexaose dans 2 mL de pyridine et 2 mL d'anhydride acétique, et on chauffe à 70°C pendant 10 heures. La réaction est contrôlée par des prélèvements analysés par RMN (200 MHz). A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le résidu est dissous dans l'eau et filtré. Le produit est chromatographié sur colonne μ-Bondapack C₁₈ en utilisant un mélange méthanol-eau (50-50), et il est caractérisé par spectrométrie de masse et par RMN. Ses solubilités sont de 39 mmol/L dans l'eau et 51 mmol/L dans CHCl₃, à 25°C.

- La figure 1(a) illustre le spectre partiel RMN ¹H(500 MHz, 298K) dans D₂O du composé à une concentration de 3 mmol/L ;
- la figure 1(b) illustre le spectre partiel RMN ¹H, du composé dans les mêmes conditions, en présence de 10 mmol/L de chlorure de sodium ;
- la figure 1(c) illustre le spectre partiel RMN ¹H dans D₂O du composé, dans les mêmes conditions, en présence de 10 mmol/L de NH₄Cl ; et
- la figure 1(d) illustre le spectre partiel RMN¹H du composé dans les mêmes conditions, en présence de 10 mmol/L de chlorure de potassium.

Une comparaison des spectres des figures 1a, 1b, 1c et 1d montre une importante sélectivité de complexation du potassium, en particulier par rapport au sodium. Cette sélectivité se déduit des variations de déplacements chimiques observées en présence des différents sels.

EXEMPLE 2

Synthèse du mono-2-tosyl-3,6-anhydrocyclomaltohexaose

Ce composé répond à la formule (I) dans laquelle un seul R¹ représente



les autres R¹ représentent OH et n = 6.

On disperse 300 mg (0,342 mmol) d'hexakis (3,6-anhydro)cyclomaltohexaose lyophilisés dans 80 mL de diméthylformamide (DMF) sec à 70°C pendant 15 minutes. La solution est refroidie jusqu'à température ambiante, prélevée à la seringue puis ajoutée à 43 mg d'hydrure de sodium (NaH) dispersés dans l'huile. La solution devient limpide après 20 minutes d'agitation. Le chlorure de tosyle (65,2 mg soit 0,342 mmol) dilué dans 3 mL de DMF sec est alors additionné à l'aide d'une seringue à la solution précédente. Le solvant est évaporé et le produit brut est chromatographié en HPLC sur colonne μ-Bondapack C₁₈ en utilisant un gradient d'élution de 0 à 100 % de méthanol dans l'eau (Waters, colonne semi-préparative). La solution méthanolique est prélevée au temps de rétention 34 minutes. Le produit est caractérisé

par spectrométrie de masse et par RMN.

La figure 2 illustre le spectre RMN¹H (500 MHz, 303K) dans D₂O du mono-2-tosyl-hexakis(3,6-anhydro)cyclomaltohexaose. Ce spectre a été totalement attribué par RMN 1D et 2D et indique une pureté supérieure à 99 %. L'intégration digitale des signaux des protons aromatiques du groupe tosyle et des protons anomériques confirme la monosubstitution.

5

EXEMPLE 3

Mise en évidence de la complexation d'ions par le composé de l'exemple 1, par chromatographie sur plaques échangeuses d'ions

L'utilisation de plaques de chromatographie sur couches minces chargées en ions permet une évaluation rapide de la complexation de ces ions par les espèces à évaluer. Dans le cas présent, des plaques de type Polygram Ionex 25-SA-Na (Macherey-Nagel, réf. : 80613) chargées en divers contre-ions ont été utilisées.

Ainsi, on utilise des plaques de chromatographie sur lesquelles sont fixés, respectivement, des ions Li⁺, Na⁺, K⁺, Cs⁺, NH₄⁺, Pb²⁺, Hg²⁺, Sr²⁺, Co²⁺, Dy³⁺.

Dans chaque essai, on introduit sur la plaque le composé de l'exemple 1 qui, s'il complexe les ions, sera retenu sur la plaque. On développe ensuite les plaques quatre fois dans l'eau, en raison de la faible migration des dérivés de cyclodextrine, puis on détermine le degré de complexation (en %) par la formule suivante (1 - Rf) x 100, où Rf représente le rapport : distance parcourue par le dérivé de cyclodextrine/distance parcourue par le solvant. Les résultats obtenus sont présentés sur la figure 3 (colonnes en blanc).

Sur cette figure, on a donné, à titre comparatif, les résultats (colonnes en gris) obtenus dans les mêmes conditions avec le dérivé non substitué : hexakis(3,6-anhydro)cyclomaltohexaose.

On constate ainsi que dans la série des ions alcalins, les deux composés montrent une forte sélectivité pour le potassium et le césum. L'ion ammonium est également complexé par ces deux composés. Ces résultats sont en parfait accord avec les données précédentes obtenues par RMN. La complexation des ions Co²⁺ et Dy³⁺ est, par contre, fort modeste. Un aspect particulièrement important concerne la comparaison de la complexation du plomb et du mercure. Une remarquable modification de sélectivité est observée vis-à-vis de ces deux métaux en comparant les deux dérivés testés. Cette observation est de toute première importance pour des applications potentielles en décontamination humaine.

Les dérivés substitués de l'invention sont donc très intéressants pour diverses applications. En effet, en choisissant les substituants de façon appropriée, on peut leur conférer une sélectivité de complexation vis-à-vis de certains ions par rapport à d'autres ions, ce qui conduit à des applications intéressantes, par exemple dans le domaine médical pour la décontamination humaine, ou encore, pour la séparation des actinides et des lanthanides.

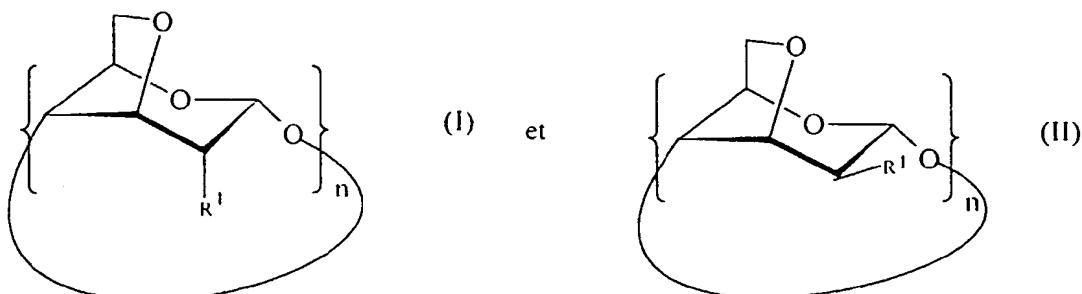
35

Revendications

1. Dérivé substitué de per(3,6 anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :

40

45

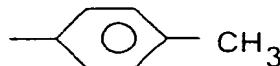


50

dans lesquelles les R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR², OM, SH, SR², OCOR², NH₂, NR²R³, CONR²R³, CO NH₂, CN, COOR², COOH, OSO₂R², N₃ et R², dans lesquelles R² représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, R³ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou

insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et M représente un métal ou un cation monovalent, et n est égal à 5,6 ou 7, à condition que l'un au moins des R¹ ne soit pas le groupe OH et que R¹ ne soit pas le groupe méthoxy.

- 5 2. Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce que tous les R¹ représentent OCOR² avec R² représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, de 1 à 20 atomes de carbone, ou OR² avec R² représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié de 2 à 20 atomes de carbone.
- 10 3. Dérivé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (I) dans laquelle n est égal à 6 et tous les R¹ représentent OCOCH₃.
4. Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'un au moins des R¹ représente OSO₂R², un atome d'halogène, N₃ ou OM.
- 15 5. Dérivé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'un au moins des R¹ représente OSO₂R² avec R² représentant CF₃ ou

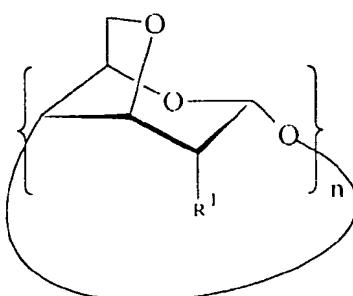


- 20 6. Dérivé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (I) dans laquelle l'un des R¹ représente

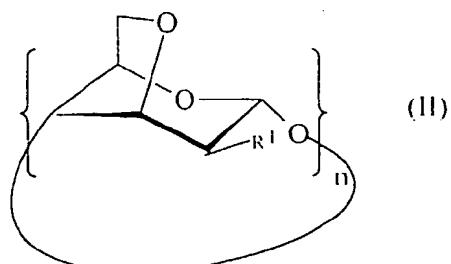


- 25 30 les autres R¹ représentent OH et n est égal à 6.

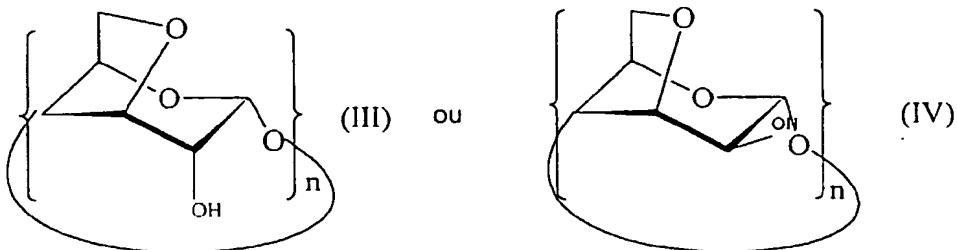
7. Procédé de préparation d'un dérivé répondant à l'une des formules (I) et (II) :



(I) et



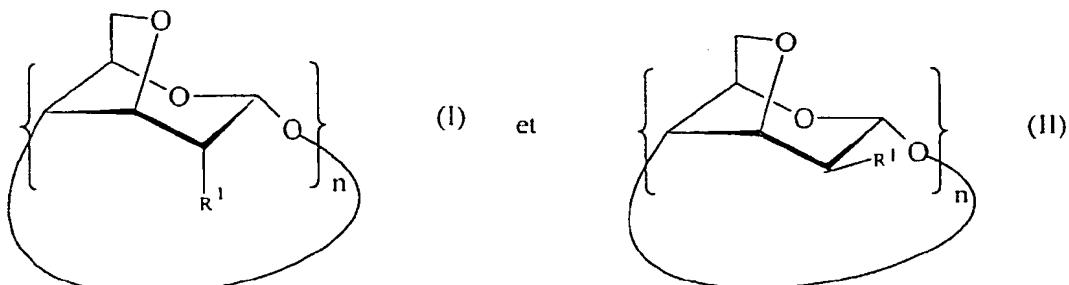
35 40 45 50 dans laquelle au moins l'un des R¹ représente un groupe de formule OR² ou OCOR² avec R² ayant la signification donnée dans la revendication 1, les autres R¹ représentent OH et n est égal à 5, 6 ou 7, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir une peranhydrocyclodextrine de formule :



dans lesquelles n est égal à 5, 6 ou 7,
avec un composé de formule R^2X , R^2COX ou $(R^2CO)_2O$ dans lequel R^2 a la signification donnée ci-dessus et X
représente un atome d'halogène.

15

8. Procédé de préparation d'un dérivé répondant à l'une des formules :

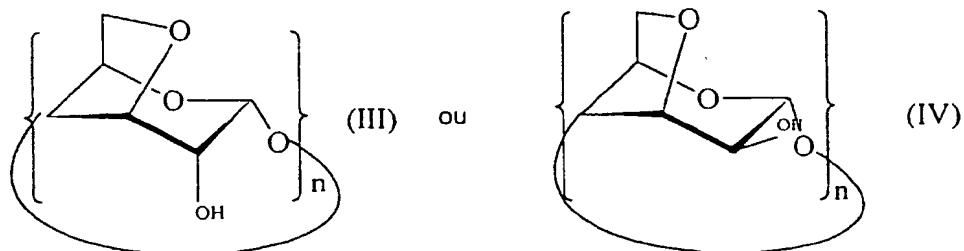


30

dans lesquelles, l'un au moins des R¹ représente un atome d'halogène ou un groupe de formule SH, SR², NH₂, NR²R³, CONR²R³, CONH₂, CN, COOR², COOH, OSO₂R², N₃ ou R², avec R², R³ et M ayant les significations
35

30 données dans la revendication 1, les autres R¹ représentant OH, et n est égal à 5, 6 ou 7, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 1) faire réagir une peranhydrocyclodextrine de formule :



50

dans lesquelles n est égal à 5, 6 ou 7, avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s) groupe(s) OH en groupe(s) OM avec M représentant un métal alcalin ;

2) faire réagir la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un chlorure de formule ClOSO₂R² avec R² ayant la signification donnée dans la revendication 1, pour obtenir le dérivé de formule (I) ou (II) dans laquelle l'un au moins des R¹ est un groupe de formule OSO₂R² ; et

55

3) lorsque R¹ doit être différent de OSO₂R², faire réagir le dérivé obtenu dans la deuxième étape avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer OSO₂R² par le groupe R¹ voulu.

9. Procédé de séparation d'ions présents dans une solution aqueuse, caractérisé en ce qu'il consiste à mettre en

EP 0 787 744 A1

contact la solution avec un dérivé de cyclodextrine selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour complexer cet ion et le séparer de la solution sous forme de complexe de cyclodextrine.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le dérivé de cyclodextrine est dissous dans un solvant organique immiscible avec la solution aqueuse.

5 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 et 10, caractérisé en ce que les ions à séparer sont choisis parmi les ions de métaux alcalins, les actinides et les lanthanides.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

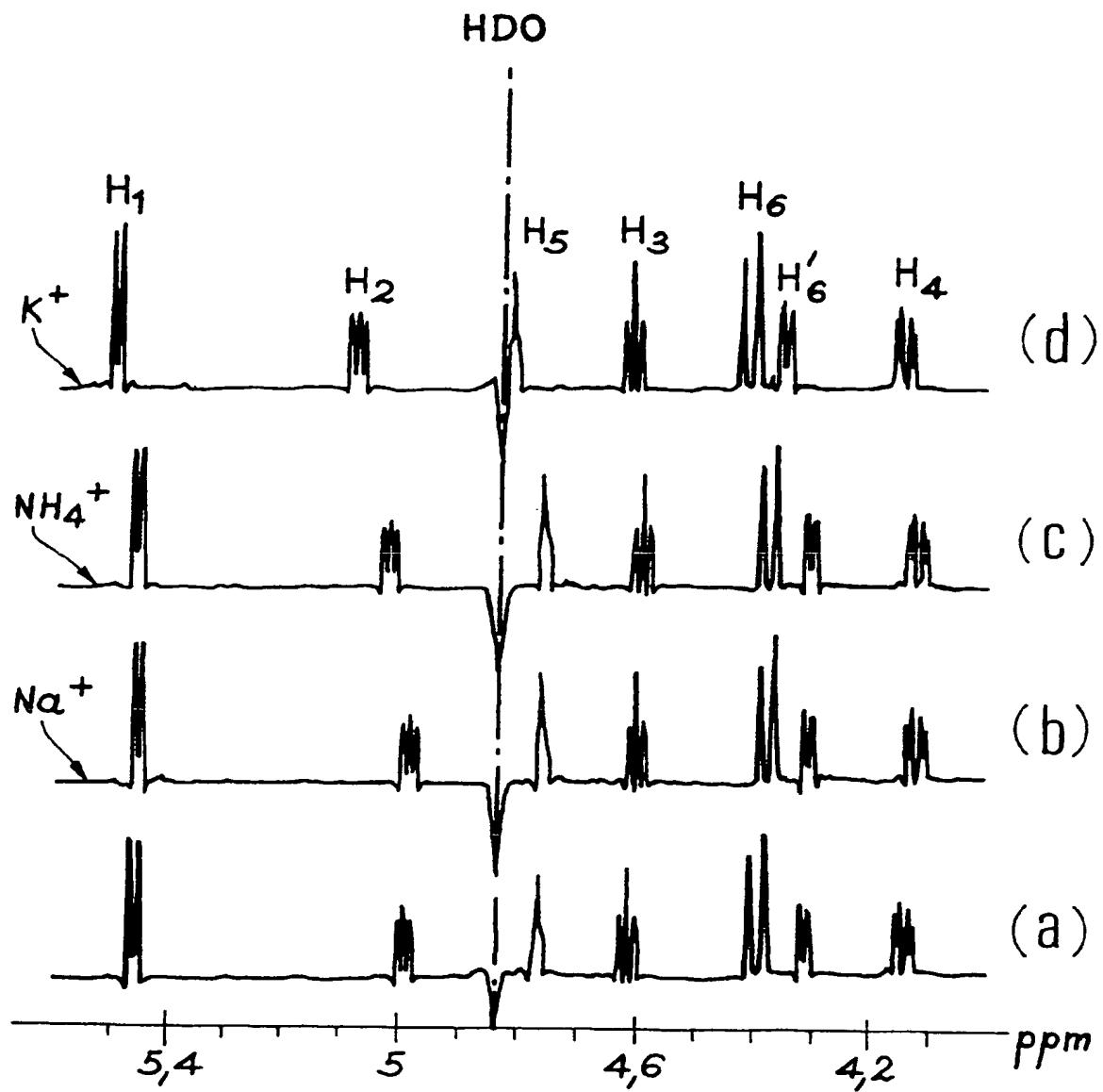


FIG. 1

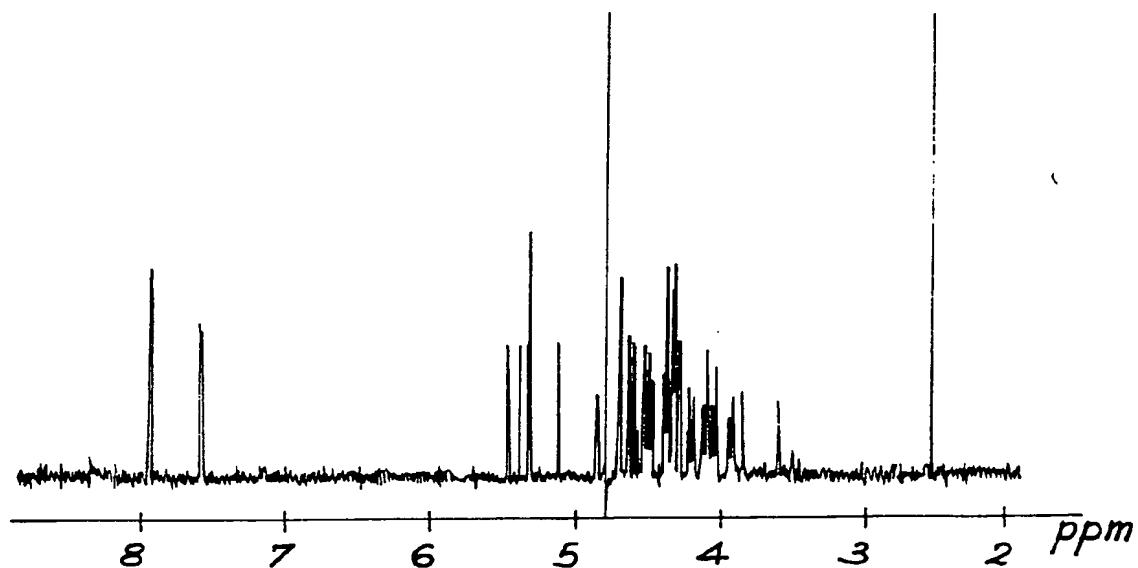


FIG. 2

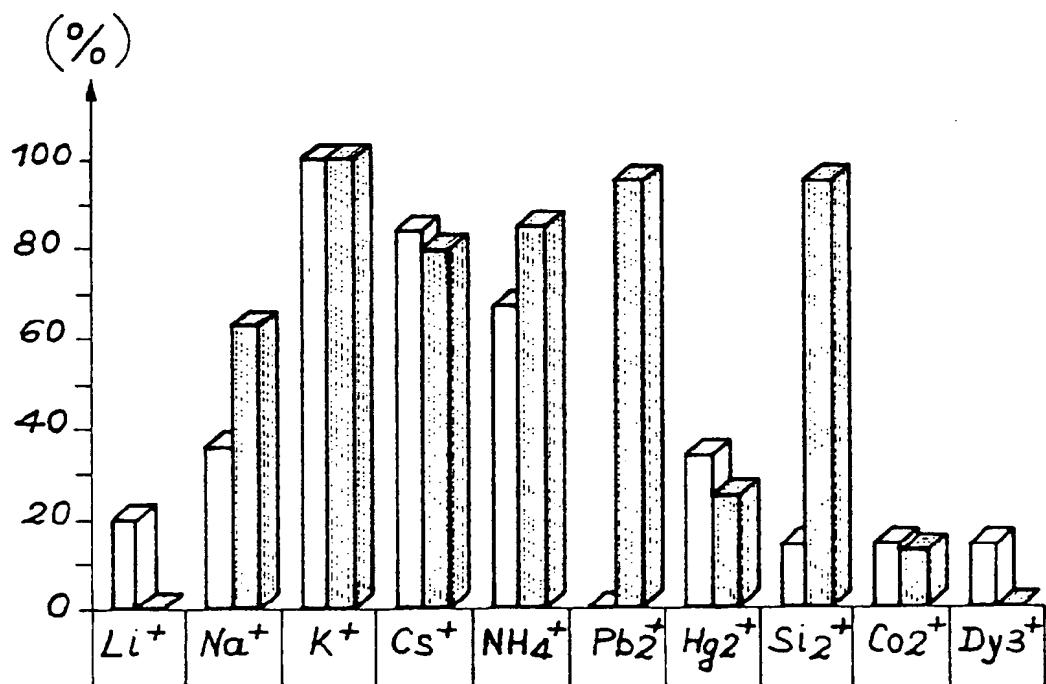


FIG. 3



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 97 40 0197

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS									
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)						
A,D	<p>THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 60, no. 12, 16 Juin 1995, USA, pages 3898-3903, XP002013616 P. R. ASHTON ET AL.: "A novel approach to the synthesis of some chemically-modified cyclodextrins" * schème 3 * * page 3903 *</p> <p>-----</p>	1	<p>C08B37/16</p> <p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)</p> <p>C08B</p>						
<p>Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Lieu de la recherche</td> <td style="width: 33%;">Date d'achèvement de la recherche</td> <td style="width: 34%;">Examinateur</td> </tr> <tr> <td>LA HAYE</td> <td>22 Avril 1997</td> <td>Mazet, J-F</td> </tr> </table> <p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinents en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrêve-plan technologique O : divulgation non écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>				Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	LA HAYE	22 Avril 1997	Mazet, J-F
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur							
LA HAYE	22 Avril 1997	Mazet, J-F							

A Cyclodextrin Derivative with Cation Carrying Ability: Heptakis(3,6-anhydro)- β -cyclodextrin 2-O-p-Phenylazobenzoate

Hatsu Yamamura,* Hirotake Kawai, Tadahiro Yotsuya, Tamotsu Higuchi, Yasuo Butsugan, Shuki Araki, Masao Kawai, and Kahee Fujita[†]

^{*}Department of Applied Chemistry, Nagoya Institute of Technology, Gokiso-cho, Showa-ku, Nagoya 466

[†]Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University, Bunkyo-machi, Nagasaki 852

(Received May 17, 1996)

A cation-complexing host, heptakis(3,6-anhydro)- β -cyclodextrin, was converted to a mono-p-phenylazobenzoyl derivative, which exhibited alkali metal-carrying ability in CH₂Cl₂-H₂O system.

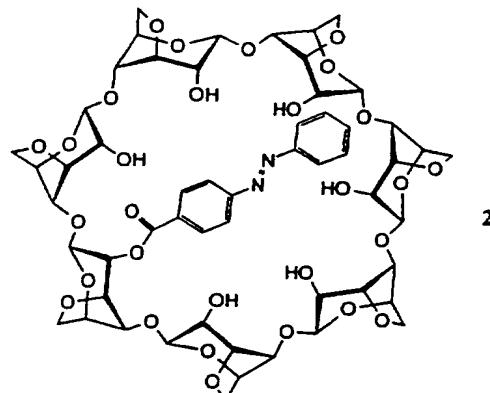
Cyclodextrins (CyDs) are unique cyclic oligosaccharides which can include hydrophobic guest molecules.¹ As an extension of CyD chemistry leading to profound application of CyDs, a novel kind of derivatives, namely 3,6-anhydro-CyDs, were synthesized by us and also by other research groups.² Each of them demonstrated a specific cation binding, reflecting its unique hydrophilic cavity.^{2e,f} Further modification of the 3,6-anhydro-CyDs can be expected to afford novel sophisticated host compounds. Recently, 2-O-methylated derivative was synthesized by the method consisting of methoxylation of native CyD followed by 3,6-anhydration.³ This developed an excellent "pre"-modification procedure.

Heptakis(3,6-anhydro)- β -CyD 1, which is soluble in H₂O and also aqueous alcohol, was found to complex Rb⁺ most strongly.^{2e} We studied a "post"-functionalization at the secondary OH group of 1, leading to a host molecule with more hydrophobicity which can behave as a cation carrier under hydrophobic circumstance such as a lipid bilayer.

Reaction of 1 with acyl chlorides such as benzoyl chloride and tosyl chloride in pyridine or aq. NaOH did not give the desired mono 2-O-substituted derivative as a main product.⁴ This unexpected reactivity of 1 is very unique and quite different from that of parent CyD.⁵ As a result of the survey, p-phenylazobenzoyl chloride was found to give preferentially a monosubstituted derivative which is suitable for our purpose.

Compound 1 (200 mg, 1.98 × 10⁻⁴ mol) was dissolved in dry pyridine (15 cm³) was treated with p-phenylazobenzoyl chloride (48.2 mg, 1.98 × 10⁻⁴ mol) at 10 °C for 15 min. The reaction mixture showed an orange spot⁶ on TLC as a major product which also showed distinct coloration with sugar staining.⁷ After evaporation of the solvent, the residue was dissolved in CHCl₃ and washed with H₂O.⁸ After Na₂SO₄ treatment followed by concentration, it was applied to silica gel chromatography to remove by-products with higher R_f values. The elution with CHCl₃ and then H₂O/1-propanol/ethyl acetate (5/7/7(v/v/v)) gave pure heptakis(3,6-anhydro)- β -CyD 2-O-phenylazobenzoate 2 (47.8 mg, 3.93 × 10⁻⁵ mol, 19.8%).⁹

The cation extraction experiment¹¹ performed according to the previously reported method.¹² The decrease of absorbance in aqueous layer after treatment with the host solution in CH₂Cl₂ reflect the quantity of cation extracted by host from aqueous layer to CH₂Cl₂ layer. Figure 1 shows that compound 2 can extract cations more efficiently than dibenzo-18-crown-6 as the standard compound. Its selectivity was as follows;



Cs⁺>Rb⁺>K⁺>>Na⁺, although the parent 1 bound Rb⁺ most strongly.^{2e} This alteration in cation selectivity may be due to the change of cavity by 2-O-modification. We previously observed a drastic change of cation specificity in 3,6-anhydro-CyDs probably caused by the difference of their molecular shape.^{2f} In addition, the modification might make 2 flexible to fit the cation which is larger than that of the optimal size for 2, showing a "plateau" selectivity.¹³

The azo group in 2 is present almost exclusively as the stable (E)-form, and photoisomerization of the azo group was also preliminary examined. The UV light irradiation caused an isomerization from (E) to (Z)-isomer, 64% in toluene and 42% in CHCl₃, respectively. This isomerization was reversible by

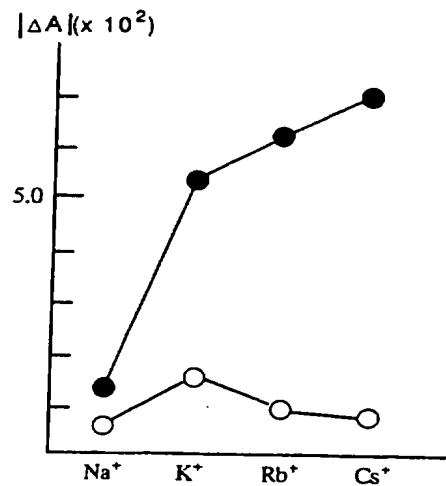


Figure 1. Absorbance change of aqueous layers by treatment of 2 (●—●) and dibenzo-18-crown-6 (○—○) in CH₂Cl₂ layers.

BEST AVAILABLE COPY

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

PCT

Destinataire

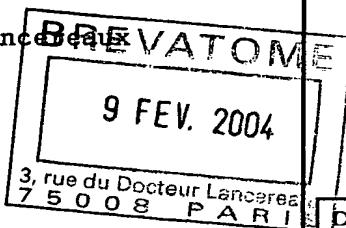
GUERRE, Fabien

BREVATOME

3, rue du Docteur Lancereau

F-75008 Paris

FRANCE



NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

(règle 71.1 DU PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année)

04/02/2004

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
B 14054.3 FG

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale n°

PCT/FR03/01741

Date du dépôt international (jour/mois/année)

11/06/2003

Date de priorité (jour/mois/année)

12/06/2002

Déposant

COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire internationale a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ses annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes, est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élue l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élue, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élue, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élue intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Il est signalé au déposant que l'article 33(5) stipule que les critères de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle tels que définis à l'article 33(2) à (4) ne servent qu'aux fins de l'examen préliminaire international et que "tout État contractant peut appliquer des critères additionnels ou différents afin de décider si, dans cet État, l'invention est brevetable ou non" (voir également l'article 27(5)). De tels critères additionnels peuvent par exemple avoir rapport à des exceptions à la brevetabilité ainsi qu'à des exigences concernant l'exposé suffisant de l'invention, la clarté des revendications et leur fondement sur la description.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office Européen des Brevets
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Fonctionnaire autorisé

PITTORRU R
Tel. (+49-89) 2399 2828



TRAITE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS
PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

(Rapport rationalisé d'après le communiqué du président de l'OEB publié au JO 11/2001)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire B 14054.3 FG	POUR SUITE À DONNER	Voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR03/01741	Date du dépôt international (jour/mois/année) 11/06/2003	Date de priorité (jour/mois/année) 12/06/2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou classification nationale et CIB C08B37/16		
Déposant COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE et al.		

<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend <u>2</u> feilles, y comprise la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent _____ feilles.</p> <p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport II <input type="checkbox"/> Priorité III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée quant à la nouveauté l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale
--

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 07/01/2004	Date d'achèvement du présent rapport 30/01/2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international Office Européen des Brevets D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé VAN GOETHEM G A J Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Base du rapport

Le présent rapport d'examen préliminaire international se base sur la demande telle que déposée initialement.

V. Déclaration motivée selon la règle 66.2.a (ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

A la lumière des documents cités dans le rapport de recherche internationale, il est considéré que l'invention telle que définie dans les revendications répond aux critères énoncés à l'article 33.1 PCT, c'est-à-dire qu'elle est nouvelle, qu'elle implique une activité inventive et qu'elle est susceptible d'application industrielle.

TRAITEMENT COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGEÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT

Destinataire BREVATOME A l'att. de GUERRE, Fabien 3, rue du Docteur Lancereaux F-75008 Paris FRANCE

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
OU DE LA DECLARATION



Date d'expédition (jour/mois/année)

30/10/2003

Référence du dossier du déposant ou du mandataire B 14054.3 FG	POUR SUITE A DONNER voir les paragraphes 1 et 4 ci-après
Demande internationale n° PCT/FR 03/01741	Date du dépôt international (jour/mois/année) 11/06/2003
Déposant COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE	

1. Il est notifié au déposant que le rapport de recherche internationale a été établi et lui est transmis ci-joint.

Dépôt de modifications et d'une déclaration selon l'article 19 :

Le déposant peut, s'il le souhaite, modifier les revendications de la demande internationale (voir la règle 46):

Quand? Le délai dans lequel les modifications doivent être déposées est de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ; pour plus de précisions, voir cependant les notes figurant sur la feuille d'accompagnement.

Où? Directement auprès du Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse
n° de télécopieur: (41-22)740.14.35

Pour des instructions plus détaillées, voir les notes sur la feuille d'accompagnement.

2. Il est notifié au déposant qu'il ne sera pas établi de rapport de recherche internationale et la déclaration à cet effet, prévue à l'article 17.2a), est transmise ci-joint.

3. En ce qui concerne la réserve pouvant être formulée, conformément à la règle 40.2, à l'égard du paiement d'une ou de plusieurs taxes additionnelles, il est notifié au déposant que

la réserve ainsi que la décision y relative ont été transmises au Bureau international en même temps que la requête du déposant tendant à ce que le texte de la réserve et celui de la décision en question soient notifiés aux offices désignés.

la réserve n'a encore fait l'objet d'aucune décision; dès qu'une décision aura été prise, le déposant en sera avisé.

4. **Mesure(s) consécutive(s) :** Il est rappelé au déposant ce qui suit:

Peu après l'expiration d'un délai de **18 mois** à compter de la date de priorité, la demande internationale sera publiée par le Bureau international. Si le déposant souhaite éviter ou différer la publication, il doit faire parvenir au Bureau international une déclaration de retrait de la demande internationale, ou de la revendication de priorité, conformément aux règles 90bis.1 et 90bis.3, respectivement, avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale.

Dans un délai de **19 mois** à compter de la date de priorité, le déposant doit présenter la demande d'examen préliminaire international s'il souhaite que l'ouverture de la phase nationale soit reportée à 30 mois à compter de la date de priorité (ou même au-delà dans certains offices).

Dans un délai de **20 mois** à compter de la date de priorité, le déposant doit accomplir les démarches prescrites pour l'ouverture de la phase nationale auprès de tous les offices désignés qui n'ont pas été élus dans la demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou qui ne pouvaient pas être élus parce qu'ils ne sont pas liés par le chapitre II.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Anne Henningsen
--	---

TRAITE DE L'OPERATION EN MATIERE DE BRETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire B 14054.3 FG	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/FR 03/01741	Date du dépôt international (<i>jour/mois/année</i>) 11/06/2003	(Date de priorité (la plus ancienne) (<i>jour/mois/année</i>)) 12/06/2002
Déposant COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend **04** feuillets.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/01741

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C08B37/16 A61K31/724 C08J3/24 C08G18/64

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C08B C08G

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EP0-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 98 22197 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 28 mai 1998 (1998-05-28) page 5, ligne 3 - ligne 29 revendications 1-4 ---	1,5,6
A	EP 0 787 744 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 6 août 1997 (1997-08-06) revendications & FR 2 744 124 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 1 août 1997 (1997-08-01) cité dans la demande --- -/-	1

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 octobre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/10/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Mazet, J-F

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/01741

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 01 72849 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 4 octobre 2001 (2001-10-04) revendications & FR 2 807 044 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 5 octobre 2001 (2001-10-05) cité dans la demande ----	1
A	YAMAMURA H ET AL: "A CYCLODEXTRIN DERIVATIVE WITH CATION CARRYING ABILITY: HEPTAKIS(3,6-ANHYDRO)-BETA-CYCLODEXTRIN 2-O-P-PHENYL AZOBENZOATE" CHEMISTRY LETTERS, CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 9, 1996, pages 799-800, XP002055552 ISSN: 0366-7022 le document en entier -----	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document Internationale No

PCT/FR 03/01741

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9822197	A 28-05-1998	AU 7299198 A CN 1238709 A EP 0939667 A1 JP 2001504879 T KR 2000057206 A WO 9822197 A1	10-06-1998 15-12-1999 08-09-1999 10-04-2001 15-09-2000 28-05-1998
EP 787744	A 06-08-1997	FR 2744124 A1 AU 707604 B2 AU 1230397 A DE 69705133 D1 DE 69705133 T2 EP 0787744 A1 HU 9700280 A2 JP 9208603 A US 5792857 A ZA 9700689 A	01-08-1997 15-07-1999 07-08-1997 19-07-2001 07-03-2002 06-08-1997 29-12-1997 12-08-1997 11-08-1998 30-07-1997
WO 0172849	A 04-10-2001	FR 2807044 A1 EP 1187854 A1 WO 0172849 A1 US 2002137923 A1	05-10-2001 20-03-2002 04-10-2001 26-09-2002

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220

Les présentes notes sont destinées à donner les instructions essentielles concernant le dépôt de modifications selon l'article 19. Les notes sont fondées sur les exigences du Traité de coopération en matière de brevets (PCT), du règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT. En cas de divergence entre les présentes notes et ces exigences, ce sont ces dernières qui préminent. Pour de plus amples renseignements, on peut aussi consulter le Guide du déposant du PCT, qui est une publication de l'OMPI.

Dans les présentes notes, les termes "article", "règle" et "instruction" renvoient aux dispositions du traité, de son règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT, respectivement.

INSTRUCTIONS CONCERNANT LES MODIFICATIONS SELON L'ARTICLE 19

Après réception du rapport de recherche internationale, le déposant a la possibilité de modifier une fois les revendications de la demande internationale. On notera cependant que, comme toutes les parties de la demande internationale (revendications, description et dessins) peuvent être modifiées au cours de la procédure d'examen préliminaire international, il n'est généralement pas nécessaire de déposer de modifications des revendications selon l'article 19 sauf, par exemple, au cas où le déposant souhaite que ces dernières soient publiées aux fins d'une protection provisoire ou a une autre raison de modifier les revendications avant la publication internationale. En outre, il convient de rappeler que l'obtention d'une protection provisoire n'est possible que dans certains Etats.

Quelles parties de la demande internationale peuvent être modifiées?

Selon l'article 19, les revendications exclusivement.

Durant la phase internationale, les revendications peuvent aussi être modifiées (ou modifiées à nouveau) selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international. La description et les dessins ne peuvent être modifiées que selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

Lors de l'ouverture de la phase nationale, toutes les parties de la demande internationale peuvent être modifiées selon l'article 28 ou, le cas échéant, selon l'article 41.

Quand?

Dans un délai de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ou de 16 mois à compter de la date de priorité, selon l'échéance la plus tardive. Il convient cependant de noter que les modifications seront réputées avoir été reçues en temps voulu si elles parviennent au Bureau international après l'expiration du délai applicable mais avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale (règle 46.1).

Où ne pas déposer les modifications?

Les modifications ne peuvent être déposées qu'auprès du Bureau international; elles ne peuvent être déposées ni auprès de l'office récepteur ni auprès de l'administration chargée de la recherche internationale (règle 46.2).

Lorsqu'une demande d'examen préliminaire international a été/est déposée, voir plus loin.

Comment?

Soit en supprimant entièrement une ou plusieurs revendications, soit en ajoutant une ou plusieurs revendications nouvelles ou encore en modifiant le texte d'une ou de plusieurs des revendications telles que déposées.

Une feuille de remplacement doit être remise pour chaque feuille des revendications qui, en raison d'une ou de plusieurs modifications, diffère de la feuille initialement déposée.

Toutes les revendications figurant sur une feuille de remplacement doivent être numérotées en chiffres arabes. Si une revendication est supprimée, il n'est pas obligatoire de renumeroter les autres revendications. Chaque fois que des revendications sont renumérotées, elles doivent l'être de façon continue (instruction 205.b)).

Les modifications doivent être effectuées dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Quels documents doivent/peuvent accompagner les modifications?

Lettre (instruction 205.b)):

Les modifications doivent être accompagnées d'une lettre.

La lettre ne sera pas publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées. Elle ne doit pas être confondue avec la "déclaration selon l'article 19.1)" (voir plus loin sous "Déclaration selon l'article 19.1)").

La lettre doit être rédigée en anglais ou en français, au choix du déposant. Cependant, si la langue de la demande internationale est l'anglais, la lettre doit être rédigée en anglais; si la langue de la demande internationale est le français, la lettre doit être rédigée en français.

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220 (suite)

La lettre doit indiquer les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées. Elle doit indiquer en particulier, pour chaque revendication figurant dans la demande internationale (étant entendu que des indications identiques concernant plusieurs revendications peuvent être groupées), si

- i) la revendication n'est pas modifiée;
- ii) la revendication est supprimée;
- iii) la revendication est nouvelle;
- iv) la revendication remplace une ou plusieurs revendications telles que déposées;
- v) la revendication est le résultat de la division d'une revendication telle que déposée.

Les exemples suivants illustrent la manière dont les modifications doivent être expliquées dans la lettre d'accompagnement:

1. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 48 et qu'à la suite d'une modification de certaines revendications il s'élève à 51]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées portant les mêmes numéros; revendications 30, 33 et 36 pas modifiées; nouvelles revendications 49 à 51 ajoutées."
2. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 15 et qu'à la suite d'une modification de toutes les revendications il s'élève à 11]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées 1 à 11."
3. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 14 et que les modifications consistent à supprimer certaines revendications et à en ajouter de nouvelles]:
"Revendications 1 à 6 et 14 pas modifiées; revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées." ou
"Revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées; toutes les autres revendications pas modifiées."
4. [Lorsque plusieurs sortes de modifications sont faites]:
"Revendications 1-10 pas modifiées; revendications 11 à 13, 18 et 19 supprimées; revendications 14, 15 et 16 remplacées par la revendication modifiée 14; revendication 17 divisée en revendications modifiées 15, 16 et 17; nouvelles revendications 20 et 21 ajoutées."

"Déclaration selon l'article 19.1)" (Règle 46.4)

Les modifications peuvent être accompagnées d'une déclaration expliquant les modifications et précisant l'incidence que ces dernières peuvent avoir sur la description et sur les dessins (qui ne peuvent pas être modifiés selon l'article 19.1)).

La déclaration sera publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées.

Elle doit être rédigée dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Elle doit être succincte (ne pas dépasser 500 mots si elle est établie ou traduite en anglais).

Elle ne doit pas être confondue avec la lettre expliquant les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées, et ne la remplace pas. Elle doit figurer sur une feuille distincte et doit être munie d'un titre permettant de l'identifier comme telle, constitué de préférence des mots "Déclaration selon l'article 19.1)"

Elle ne doit contenir aucun commentaire dénigrant relatif au rapport de recherche internationale ou à la pertinence des citations que ce dernier contient. Elle ne peut se référer à des citations se rapportant à une revendication donnée et contenues dans le rapport de recherche internationale qu'en relation avec une modification de cette revendication.

Conséquence du fait qu'une demande d'examen préliminaire international ait déjà été présentée

Si, au moment du dépôt de modifications effectuées en vertu de l'article 19, une demande d'examen préliminaire international a déjà été présentée, le déposant doit de préférence, lors du dépôt des modifications auprès du Bureau international, déposer également une copie de ces modifications auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 62.2a), première phrase).

Conséquence au regard de la traduction de la demande internationale lors de l'ouverture de la phase nationale

L'attention du déposant est appelée sur le fait qu'il peut avoir à remettre aux offices désignés ou élus, lors de l'ouverture de la phase nationale, une traduction des revendications telles que modifiées en vertu de l'article 19 au lieu de la traduction des revendications telles que déposées ou en plus de celle-ci.

Pour plus de précisions sur les exigences de chaque office désigné ou élu, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.